

УТВЕРЖДЕНА
приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 07 ноября 2017 г.
№ N011633, N011634

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Мабтера

Торговое название

Мабтера

Международное непатентованное название

Ритуксимаб

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для внутривенных инфузий
100 мг/10 мл, 500 мг/50 мл

Состав

Один мл концентрата содержит

активное вещество - ритуксимаб 10 мг,

вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат, кислота лимонная безводная, натрия хлорид, полисорбат 80, вода для инъекций, кислота хлороводородная или натрия гидроксид

Описание

Прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты. Противоопухолевые препараты другие. Моноклональные антитела. Ритуксимаб
Код АТХ L01XC02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

У пациентов, получавших ритуксимаб путем внутривенной инфузии в дозах 125, 250 или 375 мг/м² поверхности тела один раз в неделю четыре раза, концентрация антител в сыворотке крови возрастала по мере увеличения дозы. У пациентов, получавших дозу 375 мг/м², после первой инфузии средний

период полувыведения ритуксимаба из сыворотки крови составил 68,1 часа, максимальная концентрация - 238,7 мкг/мл, а средний плазменный клиренс - 0,0459 л/час. После четвертой инфузии средний период полувыведения из сыворотки крови, максимальная концентрация и плазменный клиренс составили 189,9 часа, 480,7 мкг/мл и 0,0145 л/час, соответственно.

У пациентов, у которых ритуксимаб оказывал положительный эффект, его сывороточные концентрации до и после четвертой инфузии и после лечения были достоверно выше. Их значения отрицательно коррелировали с величиной опухолевой нагрузки. Ритуксимаб определяется в организме в течение 3-6 месяцев после последней инфузии.

Фармакодинамика

Ритуксимаб - химерические рекомбинантные моноклональные антитела мыши/человека, которые специфически связываются с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-B-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-B-клетках, здоровых плазматических клетках и здоровых клетках других тканей. Экспрессия антигена CD20 характерна более чем для 95 % В-клеточных неходжкинских лимфом. После связывания с антителом CD20 не интернализуется и не сбрасывается с клеточной мембраны в окружающую среду. CD20 не циркулирует в крови в виде свободного антигена и поэтому не конкурирует за связывание с антителами.

Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и вызывает иммунологические реакции, способствующие лизису В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность (КЗЦ) и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦТ). Уровень В-клеток в периферической крови после первого введения препарата становится ниже нормы, а через 6 месяцев начинает восстанавливаться, возвращаясь к норме между 9 и 12 месяцами после завершения терапии.

Антихимерные антитела были выявлены у 1,1 % (4 пациента) из 356 обследованных.

Показания к применению

Препарат Мабтера показан к применению у взрослых пациентов при следующих заболеваниях:

Неходжкинская лимфома (НХЛ)

- фолликулярная лимфома III-IV стадии: в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов
- фолликулярная лимфома: в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию
- фолликулярная лимфома III-IV стадии: в монотерапии у пациентов с резистентностью к химиотерапии или у пациентов с повторной химиотерапией или последующим после химиотерапии рецидивом

- CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома: в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон)

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

- хронический лимфолейкоз: в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию, а также с последующим после химиотерапии рецидивом/устойчивостью к химиотерапии. Имеются лишь ограниченные данные об эффективности и безопасности препарата у пациентов, ранее получавших лечение моноклональными антителами, включая препарат Мабтера, или у пациентов с резистентностью при лечении комбинацией Мабтера + химиотерапия

Ревматоидный артрит

- тяжелый ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых пациентов: в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на другие базисные противовоспалительные препараты (DMARD), включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО).

Мабтера показана для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов и улучшения физических функций в суставе в комбинации с метотрексатом

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

- тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопического полиангиита в комбинации с глюкокортикостероидами.

Способ применения и дозы

Инфузионное введение препарата Мабтера следует осуществлять под тщательным контролем врача, имеющего опыт в применении противоопухолевых препаратов, а также при условии доступности средств и оборудования, необходимых для проведения реанимационных мероприятий.

Перед каждой инфузией препарата Мабтера необходимо проводить премедикацию антипиретическими и антигистаминными препаратами, например, парацетамолом и дифенгидраминам.

Пациентам с НХЛ и ХЛЛ следует провести премедикацию глюкокортикоидами в тех случаях, когда терапия препаратом Мабтера не сочетается со схемой химиотерапии (ХТ), в состав которой входят стероиды.

Пациентам с ревматоидным артритом за 30 минут до инфузии проводят премедикацию путем внутривенного введения 100 мг метилпреднизолона для снижения частоты и выраженности острых инфузионных реакций (ОИИ).

Пациентам с гранулематозом с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) или микроскопическим полиангиитом до начала первой инфузии рекомендуется внутривенное введение метилпреднизолона в течение 1-3 дней в дозе 1000 мг/сутки (последняя доза метилпреднизолона может быть введена непосредственно в день первой инфузии препарата Мабтера). Затем следует

пероральный прием преднизолона в дозе 1 мг/кг/сутки (но не более 80 мг/сутки) с постепенным снижением дозы последнего до полной отмены (темпы снижения дозы, определяются конкретной клинической ситуацией). Терапию глюкокортикостероидами следует продолжать во время и после завершения терапии препаратом Мабтера.

Неходжкинская лимфома (НХЛ)

Фолликулярная неходжкинская лимфома

Комбинированная терапия

Рекомендованная доза препарата Мабтера в комбинации с химиопрепаратами в индукционной терапии у пациентов, ранее не получавших терапию, а также у пациентов с последующим после химиотерапии рецидивом/устойчивостью к химиотерапии составляет 375 мг/м² поверхности тела на 1 цикл, общим количеством до 8 циклов.

Инфузию препарата Мабтера проводят в 1-й день каждого цикла химиотерапии после внутривенного введения глюкокортикоидного компонента схемы химиотерапии (в тех случаях, когда терапия препаратом Мабтера не сочетана со схемой химиотерапии, в состав которой входят стероиды).

Поддерживающая терапия

Пациенты, ранее не получавшие терапию

Рекомендуемые доза и режим у пациентов с положительным ответом на индукционную терапию: 375 мг/м² поверхности тела 1 раз в 2 месяца (через 2 месяца после приема последней дозы индукционной терапии) до прогрессирования заболевания или максимум в течение 2 лет.

Рецидивирующая/резистентная фолликулярная лимфома

У пациентов с положительным ответом на индукционную терапию рекомендованная доза составляет 375 мг/м² поверхности тела 1 раз в 3 месяца (через 3 месяца после приема последней дозы индукционной терапии) до прогрессирования заболевания или максимум в течение 2 лет.

Монотерапия

Рецидивирующая/резистентная фолликулярная лимфома

Рекомендуемая доза в качестве индукционной терапии у взрослых пациентов с фолликулярной лимфомой III-IV стадии с резистентностью к химиотерапии или у пациентов с повторной химиотерапией или последующим после химиотерапии рецидивом: 375 мг/м² поверхности тела 1 раз в неделю в течение 4 недель путем внутривенной инфузии.

Для повторного цикла монотерапии у пациентов с ответом на предыдущую монотерапию препаратом Мабтера рекомендуемая доза составляет 375 мг/м² поверхности тела 1 раз в неделю в течение 4 недель путем внутривенной инфузии.

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома

Препарат Мабтера применяют в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР. Рекомендованная доза препарата Мабтера составляет 375 мг/м² поверхности тела, вводимая в 1-й день каждого цикла в течение 8 циклов химиотерапии после внутривенного введения глюкокортикоидного

компонента схемы СНОР. Эффективность и безопасность препарата Мабтера у пациентов с диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомой при лечении в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами не установлены.

Коррекция дозы во время лечения

Снижение дозы не рекомендуется. В случаях назначения препарата в комбинации с химиотерапией следует применять стандартное снижение дозы химиотерапевтических препаратов.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

Больным ХЛЛ для профилактики и снижения риска развития синдрома быстрого лизиса опухоли рекомендуется проведение адекватной гидратации и введение препаратов, снижающих концентрацию мочевой кислоты в крови (урикостатики) за 48 часов до инфузии. Для снижения риска и тяжести острых инфузионных реакций и/или синдрома выброса цитокинов пациентам с ХЛЛ с уровнем лимфоцитов $> 25 \times 10^9$ /л рекомендуется ввести преднизон/преднизолон в дозе 100 мг внутривенно незадолго до инфузии.

Рекомендуемая доза препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших терапию, а также у пациентов с рецидивирующим/резистентным ХЛЛ – 375 мг/м² поверхности тела в 0-й день первого цикла, затем – 500 мг/м² поверхности тела в каждый 1-й день последующих циклов, всего на протяжении 6 циклов. Цитостатические препараты вводят после инфузии.

Ревматоидный артрит

Курс лечения состоит из 2-х внутривенных инфузий по 1000 мг препарата Мабтера. После введения рекомендуемой дозы 1000 мг через 2 недели следует 2-я инфузия 1000 мг.

Для снижения частоты и выраженности острых инфузионных реакций пациентам с ревматоидным артритом за 30 минут до инфузии вводят 100 мг метилпреднизолона. Перед каждой инфузией следует всегда проводить премедикацию анальгетиками/антипиретиками (например, парацетамолом) и антигистаминными препаратами (например, дифенгидрамином) (см. раздел «Побочные действия»).

Необходимость дальнейшего курса лечения оценивается по истечении 24 недель после предыдущего курса. Повторное лечение может быть назначено в этот период, если остаются остаточные явления заболевания, в противном случае повторный курс может быть отложен до повторного появления симптомов активности заболевания.

Имеющиеся данные позволяют предположить, что клинический ответ обычно достигается на 16-24 неделе индукционной терапии. В этот период, в случае отсутствия доказательств эффективности проведенного лечения, следует тщательно оценить необходимость продолжения терапии.

Первая инфузия каждого цикла

Рекомендованная начальная скорость инфузии составляет 50 мг/час; в дальнейшем ее можно увеличивать на 50 мг/час каждые 30 минут, доводя до максимальной скорости 400 мг/час.

Вторая инфузия каждого цикла

Последующие инфузии можно начинать со скорости 100 мг/час и увеличивать на 100 мг/час каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/час.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

Рекомендуемый режим дозирования составляет 375 мг/м² поверхности тела, вводимых путем внутривенной инфузии 1 раз в неделю в течение 4 недель (всего 4 инфузии).

Первая инфузия

Рекомендованная начальная скорость инфузии 50 мг/час; затем скорость можно увеличить на 50 мг/час каждые 30 минут до максимальной 400 мг/час.

Последующие инфузии (2-4)

Последующие инфузии можно начинать со скорости 100 мг/час и повышать ее каждые 30 минут на 100 мг/час до максимальной 400 мг/час.

Во время и после завершения терапии препаратом Мабтера у пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом рекомендуется проведение профилактики пневмоцистной пневмонии (вызываемой *Pneumocystis jiroveci*).

Дозирование в особых случаях

Дети. Безопасность и эффективность препарата Мабтера у пациентов в возрасте до 18 лет не установлены.

Пожилые пациенты. У пожилых пациентов (в возрасте старше 65 лет) коррекция дозы препарата Мабтера не требуется.

Способ применения

Необходимое количество препарата набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации ритуксимаба (1-4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) со стерильным апиrogenным 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором глюкозы. Для перемешивания раствора во избежание пенообразования флакон (пакет) аккуратно переворачивают. Следует предпринять все необходимые меры для обеспечения стерильности препарата. При разведении требуется соблюдение условий асептики, т. к. препарат не содержит консервантов и бактериостатических агентов. Перед введением препараты для парентерального введения осматривают на предмет наличия посторонних частиц или изменения окраски.

Неиспользованный препарат следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

Побочные действия

Опыт лечения НХЛ и ХЛЛ

Общий профиль безопасности препарата Мабтера у пациентов с НХЛ и ХЛЛ основан на данных, полученных в клинических и постмаркетинговых исследованиях. Пациенты в этих исследованиях получали препарат Мабтера в монотерапии (в качестве индукционной терапии или последующей поддерживающей терапии) или в сочетании с химиотерапией.

Наиболее часто наблюдаемыми побочными реакциями у пациентов были реакции, связанные с инфузией, большая часть которых имела место во время первой инфузии. Частота развития инфузионных реакций значительно снижалась с каждой последующей инфузией и составляла 1 % после 8 инфузий.

Случаи инфицирования (в основном бактериального или вирусного) в период клинических исследований наблюдались приблизительно у 30-55 % пациентов с НХЛ и у 30-50 % пациентов с ХЛЛ.

Наиболее частые зарегистрированные или наблюдаемые серьезные побочные реакции на лекарственный препарат включают:

- инфузионные реакции (включая синдром высвобождения цитокинов, синдром лизиса опухоли),
- инфекции,
- сердечно-сосудистую недостаточность.

Другие зарегистрированные побочные реакции на лекарственный препарат включают реактивацию гепатита В и прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию (ПМЛ).

Частота зарегистрированных побочных реакций на лекарственный препарат Мабтера в сочетании с химиотерапией приведена ниже. В каждой группе частотности нежелательные эффекты представлены в порядке убывания по степени тяжести. Частота определяется как «Очень часто» ($\geq 1/10$), «Часто» (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), «Нечасто» (от $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), «Редко» (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и «Очень редко» ($< 1/10000$). Побочные реакции на лекарственный препарат, наблюдавшиеся в постмаркетинговом исследовании, для которых невозможно было установить частоту, перечислены ниже в группе «Частота неизвестна».

Таблица 1: Побочные реакции на лекарственный препарат, зарегистрированные в клинических исследованиях или в постмаркетинговый период у пациентов с НХЛ и ХЛЛ, получавших препарат Мабтера в качестве монотерапии/поддерживающей терапии или в сочетании с химиотерапией.

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекционные и паразитарные заболевания	Бактериальные, вирусные инфекции, + бронхит	Сепсис, + пневмония, + лихорадка, + <i>Herpes zoster</i> , + инфекции дыхательной системы, грибковые инфекции, инфекции неизвестной этиологии, + острый бронхит, + синусит, гепатит В ¹		Тяжелые вирусные инфекции ² , пневмоцистная пневмония	Прогессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)	

Нарушения со стороны кровеносной/лимфатической систем	Нейтропения, лейкопения, + фебрильная нейтропения, + тромбоцитопения	Анемия, + панцитопения, + гранулоцитопения	Нарушения коагуляции, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лимфаденопатия		Транзиторное повышение уровня IgM в сыворотке ³	Поздняя отсроченная нейтропения ³
Нарушения со стороны иммунной системы	Инфузионные реакции ⁴ , ангионевротический отек	Реакции гиперчувствительности		Анафилаксия	Синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов ⁴ , сывороточная реакция	Инфузионная острая обратимая тромбоцитопения ⁴
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гипергликемия, снижение веса, периферический отек, отек лица, повышение уровня лактатдегидрогеназы, гипокальциемия				
Психические расстройства			Депрессия, нервозность			
Нарушения со стороны нервной системы		Парестезия, гипестезия, беспокойство, бессонница, вазодилатация, головокружение, тревожность	Дисгевзия		Периферическая нейропатия, паралич лицевого нерва ⁵	Нейропатия черепно-мозговых нервов, утеря функций других органов чувств ⁵
Нарушения со стороны органа зрения		Слезотечение, конъюнктивит			выраженная потеря зрения ⁵	
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия		Звон в ушах, боль в ушах				Потеря слуха ⁵
Нарушения сердечной деятельности		+ инфаркт миокарда ^{4 и 6} , аритмия, + фибрилляция предсердий, тахикардия, + нарушение сердечной деятельности	+ Левойелу дочковая недостаточность, + наджелудочковая тахикардия, + желудочковая тахикардия, + стенокардия + ишемия	Тяжелые сердечные нарушения ^{4 и 6}	Сердечная недостаточность ^{4 и 6}	

Сосудистые нарушения		Гипертензия, ортостатическая гипотензия, гипотензия			Васкулит (в основном кожный), лейкоцитокластический васкулит	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Бронхоспазм ⁴ , респираторные заболевания, боль в груди, одышка, усиливающийся кашель, ринит	Астма, облитерирующий бронхит, легочные заболевания, гипоксия	Интерстициальная пневмония ⁷	Нарушение дыхания ⁴	Инфильтрация легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Рвота, диарея, боль в животе, затрудненное глотание, стоматит, запор, диспепсия, анорексия, раздражение гортани	Увеличение живота		Желудочно-кишечное прободение ⁷	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Кожный зуд, сыпь, +алопеция	Крапивница, усиленное потоотделение, ночная потливость, +воспаление кожи			Тяжелая буллезная кожная реакция, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) ⁷	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани, поражение костей		Мышечный гипертонус, миалгия, артралгия, боли в спине и шее				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					Почечная недостаточность ⁴	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Жар, озноб, общая слабость, головная боль	Болезненная припухлость, гиперемия, дискомфорт, озноб, +усталость, +дрожь, +мультиорганный недостаток ⁴	Боль в месте инфузии			
Исследование	Уменьшение уровня IgG					

Для каждой категории расчет частотности основывался на реакциях любой тяжести (от легкой до тяжелой), кроме отмеченных "+" где частота основана только при тяжелом характере реакции (\geq уровня 3 общего критерия токсичности по NCI). Указывается только наибольшая частота, наблюдаемая в исследованиях.

- 1 Включая восстановление и первичные инфекции; частотность основывается на режиме ритуксимаб-флударабин-циклофосфамид (Р-ФЦ) для повторно заболевших/неподдающихся лечению пациентов с ХЛЛ
- 2 См. также подраздел *Инфекции* ниже
- 3 См. также подраздел *Побочные гематологические реакции* ниже
- 4 См. также подраздел *Реакции, связанные с инфузией* ниже. Зарегистрированы редкие случаи летального исхода.
- 5 Признаки и симптомы черепной нейропатии. Имели место в различных точках времени в течение нескольких месяцев после терапии препаратом Мабтера
- 6 Наблюдались большей частью у пациентов с сердечными расстройствами и/или с кардиотоксичной ХТ и чаще относились к реакциям, связанным с инфузией

Следующие реакции были зарегистрированы как неблагоприятные события, имевшие место во время клинических исследований; однако в группах, получавших препарат Мабтера они наблюдались с аналогичной или меньшей частотой по сравнению с контрольными группами: гематотоксичность, инфекция при нейтропении, инфекция мочевых путей, сенсорные нарушения, лихорадка.

Реакции, связанные с инфузией

Признаки и симптомы, предполагающие реакции, связанные с инфузией, были зарегистрированы у более чем 50 % пациентов ходе клинических испытаний, и, главным образом, наблюдались во время первой инфузии, как правило, в течение первых 1-2 часов. Эти симптомы включали в себя лихорадочное состояние, озноб, дрожь. Другие симптомы включали в себя гиперемию, сосудистый отек, бронхоспазм, тошноту, рвоту, крапивницу/кожную сыпь, усталость, головную боль, раздражение гортани, ринит, кожный зуд, боль, тахикардию, гипертензию, гипотензию, затруднение дыхания, диспепсию, астению и признаки синдрома лизиса опухоли. Тяжелые реакции, связанные с инфузией (такие как бронхоспазм, гипотензия) возникали в 12 % случаев. Дополнительные зарегистрированные в некоторых случаях реакции: инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, отек легких, острая обратимая тромбоцитопения. Обострение существующих сердечных болезней, таких как стенокардия или застойная сердечная недостаточность или серьезные кардиальные события (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, мерцательная аритмия), отек легких, функциональная недостаточность нескольких органов, синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов, почечная и дыхательная недостаточность, были зарегистрированы как редко возникающие или неизученные. Частота возникновения симптомов, связанных с инфузией, значительно снижалась с каждой последующей инфузией и к восьмому циклу терапии составляла менее 1 % пациентов.

Инфекции

Мабтера вызывает истощение пула В-клеток у 70-80 % пациентов, но лишь у небольшой доли пациентов прием препарата Мабтера был связан с уменьшением уровня сывороточного иммуноглобулина.

Локализованные грибковые инфекции, а также *Herpes zoster* в рандомизированных исследованиях чаще наблюдались в группе препарата

Мабтера. Тяжелые инфекции были зарегистрированы приблизительно у 4 % пациентов проходивших монотерапию препаратом Мабтера. Наиболее часто инфекции, включая инфекции 3-4 степени тяжести, по сравнению с контрольными группами, наблюдались при поддерживающем лечении препаратом Мабтера, в течение периода до 2-х лет. За 2 года наблюдений кумулятивной токсичности в аспекте инфекций не наблюдалось. Кроме того, были зарегистрированы другие серьезные вирусные инфекции, как новые, так и реактивированные или в стадии обострения, некоторые из которых закончились летальным исходом. Большинство пациентов получали препарат Мабтера в сочетании с ХТ или в рамках трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Примером этих серьезных вирусных инфекций являются инфекции, вызванные вирусами герпеса (цитомегаловирус, вирус ветряной оспы и вирус простого герпеса), вирус Джона Каннингема (прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)) и вирус гепатита С. В клинических исследованиях также были зарегистрированы случаи развития ПМЛ с летальным исходом, которые возникали после прогрессирования заболевания и повторного лечения. Были зарегистрированы случаи реактивации гепатита В, большинство из которых наблюдалось у пациентов, получавших препарат Мабтера в сочетании с цитотоксической ХТ. У пациентов с рецидивирующим/неподдающимся лечению ХЛЛ, частота развития гепатита В 3 - 4 степени тяжести (реактивация и первичное инфицирование) составляла 2 % при режиме Р-ФЦ по сравнению с 0 % при режиме ФЦ. У пациентов с саркомой Капоши, принимавших препарат, наблюдалось прогрессирование процесса. Эти случаи имели место при применении препарата для лечения неутвержденных показаний, большинство пациентов были ВИЧ-инфицированы.

Гематологические реакции

В клинических исследованиях при монотерапии препаратом Мабтера, проводимых в течение 4 недель, отклонения в показателях крови возникали у небольшой части пациентов, обычно имели умеренную степень тяжести и были обратимы. Тяжелые случаи нейтропении (степень тяжести 3-4) были зарегистрированы у 4,2 %, анемия у 1,1 % и тромбоцитопения у 1,7 % пациентов. Во время поддерживающего курса лечения, длившегося до 2 лет, лейкопения (5 % по сравнению с 2 %, степень тяжести 3/4) и нейтропения (10 % по сравнению с 4 %, тяжесть 3/4) наблюдались чаще, чем в контрольных группах. Частота тромбоцитопении была очень низкой (< 1, степень тяжести 3/4), и не отличалась в разных группах лечения. Во время курса терапии препаратом Мабтера в сочетании с ХТ, лейкопения 3-4 степени (ритуксимаб (Р)-СНОР 88 % по сравнению с СНОР 79 %, Р-ФЦ 23 % по сравнению с ФЦ 12 %), нейтропения (Р-ЦВП (циклофосфамид-винкристин-преднизолон) 24 % по сравнению с ЦВП 14 %; Р-СНОР 97 % по сравнению с СНОР 88 %, Р-ФЦ 30 % по сравнению с ФЦ 19 % при ранее нелеченом ХЛЛ), панцитопения (Р-ФЦ 3 % по сравнению с ФЦ 1 % при ранее не леченом ХЛЛ) были зарегистрированы с более высокой частотой по сравнению с только ХТ. Тем не менее, высокая частота нейтропении у пациентов, получавших препарат

Мабтера и ХТ, не была связана с высокой частотой инфицирования и заражения паразитами по сравнению с пациентами, которые получали только ХТ. Исследования с участием пациентов с ранее нелеченым и рецидивирующим/неподдающимся лечению ХЛЛ показали, что у до 25 % пациентов, проходивших лечение по режиму Р-ФЦ, нейтропения продолжалась (число нейтрофилов оставалось ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ между днем 24 и 42 после последней дозы) или появлялась отсроченно (число нейтрофилов оставалось ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ после 42 дня после приема последней дозы у пациентов, у которых раньше не было продленной нейтропении, или выздоровевших до 42 дней) после курса Р-ФЦ. Не было отмечено разницы по частоте анемии. Были отмечены некоторые случаи отсроченной нейтропении, произошедшие по истечении более чем 4 недель после последней инфузии препарата Мабтера. В исследовании эффективности лечения ХЛЛ в первой линии, пациенты со стадией С по классификации Бине испытывали больше побочных явлений в группе Р-ФЦ по сравнению с группой ФЦ (Р-ФЦ 83 % по сравнению с ФЦ 71 %). При изучении повторяющегося/неподдающегося лечению ХЛЛ тромбоцитопения тяжестью 3/4 зарегистрирована в 11 % случаев пациентов в группе Р-ФЦ по сравнению с 9 % в группе ФЦ.

В исследованиях с участием пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема было замечено транзиторное увеличение уровня сывороточного IgM после начала лечения, что может быть связано с повышенной вязкостью и сопутствующими симптомами. Повышенный уровень IgM обычно возвращался к нормальному в течение 4 месяцев.

Сердечно-сосудистая система

В клинических исследованиях при монотерапии препаратом Мабтера сердечно-сосудистые реакции, среди которых самыми распространенными были случаи гипотензии и гипертензии, наблюдались у 18,8 % пациентов. Во время инфузии наблюдались случаи аритмии 3-4 степени тяжести (включая желудочковую и наджелудочковую тахикардию) и приступы стенокардии. Во время поддерживающего лечения частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы 3-4 степени тяжести в группе препарата Мабтера и в контрольной группе была сопоставима. Сердечные события регистрировались как серьезные побочные явления (включая мерцательную аритмию, инфаркт миокарда, левожелудочковую недостаточность, ишемию миокарда) у 3 % пациентов, получавших препарат Мабтера, по сравнению с 1 % в контрольной группе. В исследованиях по оценке применения препарата Мабтера в сочетании с ХТ частота таких событий, как сердечная аритмия 3-4 степени тяжести, преимущественно наджелудочковая аритмия, такая как тахикардия, мерцание предсердий, была выше в группе, получавшей схему Р-СНОР (14 пациентов, 6,9 %) по сравнению с группой, получавшей схему СНОР (3 пациента, 1,5 %). Все эти случаи аритмии были связаны как с применением препарата Мабтера, так и с предрасполагающими состояниями, такими как лихорадка, инфекции, острый инфаркт миокарда, существовавшие ранее респираторные или сердечно-сосудистые заболевания. Не наблюдалось различия между группами, получавшими схему Р-СНОР и СНОР в том, что

касались частоты других сердечных событий со степенью тяжести 3-4, включая сердечную недостаточность, заболевания миокарда и проявления ишемической болезни сердца. При ХЛЛ, общая частота сердечных расстройств со степенью тяжести 3-4 были низкими, как в исследовании терапии первой линии (4 % Р-ФЦ, 3 % ФЦ), так и при изучении состояний с рефрактерным/неподдающимся лечению заболеванием (4 % Р-ФЦ, 4 % ФЦ).

Дыхательная система

Зарегистрированы случаи развития интерстициальной пневмонии, некоторые с летальным исходом.

Нервная система

У 2-х пациентов (2 %) из группы Р-СНОР с сердечно-сосудистыми факторами риска развились тромбоэмболические нарушения мозгового кровообращения в ходе первого цикла терапии, в отличие от пациентов из группы СНОР, у которых нарушения мозгового кровообращения развились в период наблюдения без лечения. Разница между группами в частоте других тромбоэмболий отсутствовала. У 3-х пациентов в группе СНОР (1,5 %) были зарегистрированы нарушения мозгового кровообращения в период последующего наблюдения. Общая частота неврологических нарушений 3 и 4 степени тяжести была низкой как при первой линии терапии (4 % в группе Р-ФЦ, 4 % в группе ФЦ), так и при терапии рецидивирующего/резистентного ХЛЛ (3 % в группе Р-ФЦ, 3 % в группе ФЦ).

Были зарегистрированы случаи развития синдрома обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRES)/синдрома обратимой лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRLS). Симптоматика включала нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения, сопровождаемые или нет повышением артериального давления. Подтвердить диагноз PRES/PRLS можно с помощью методов визуализации головного мозга. В описанных случаях пациенты имели факторы риска развития PRES/PRLS, такие как основное заболевание, повышенное артериальное давление, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Желудочно-кишечный тракт

У пациентов, получавших препарат Мабтера для лечения НХЛ, наблюдались желудочно-кишечные прободения, в некоторых случаях с летальным исходом. В большинстве этих случаев препарат Мабтера применялся совместно с ХТ.

Уровень иммуноглобулина IgG

В клиническом исследовании по оценке поддерживающей терапии препаратом Мабтера у пациентов с рецидивирующей/резистентной фолликулярной лимфомой, медиана уровней IgG была ниже нижнего предела нормы (НПН) (< 7 г/л) после индукционной терапии, как в группе наблюдения, так и в группе препарата Мабтера. В группе наблюдения медиана уровня IgG соответственно поднималась выше НПН, но оставалась постоянной в группе препарата Мабтера. Доля пациентов с уровнем IgG ниже НПН составила около 60 % в группе препарата Мабтера в течение двухлетнего

периода лечения, а в группе наблюдения она упала до 36 % после двух лет терапии.

Кожа и ее придатки

Имелись сообщения о редких случаях токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла) и синдрома Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с летальным исходом.

Монотерапия у пожилых пациентов (≥ 65 лет)

Частота побочных реакций всех степеней тяжести и реакций со степенью тяжести 3/4 у пожилых и более молодых пациентов (<65 лет) были сопоставимы.

Генерализованная лимфаденопатия (ГЛ)

Среди пациентов с ГЛ частота побочных реакций 3/4 степени тяжести была выше, чем среди пациентов без ГЛ (25,6 % по сравнению с 15,4 %). Частота развития побочных реакций всех степеней в этих группах была сопоставимой.

Повторная терапия

Частота и степень тяжести нежелательных реакций не отличается от таковых при проведении первоначальной терапии.

Комбинированная терапия у пожилых пациентов (≥ 65 лет)

Частота побочных явлений со стороны кровеносной и лимфатической систем с 3/4 степенью тяжести у пожилых пациентов была выше, чем у более молодых пациентов (<65 лет) с ранее нелеченым, рецидивирующим/резистентным ХЛЛ.

Общий профиль безопасности препарата Мабтера при ревматоидном артрите основан на данных, полученных в клинических исследованиях и пост-маркетинговых наблюдениях.

Профиль безопасности у пациентов с ревматоидным артритом (РА) средней и тяжелой степени тяжести приведен в разделах ниже. В клинических исследованиях более 3100 пациентов получили как минимум 1 курс терапии и находились под наблюдением от 6 месяцев до 5 лет; приблизительно 2400 пациентов получили 2 или более курсов лечения, около 1000 - 5 или более. Информация о безопасности, полученная в постмаркетинговый период, отражает ожидаемый профиль побочных явлений, наблюдаемый в клинических исследованиях.

Пациенты получали 2 x 1000 мг препарата Мабтера с интервалом в 2 недели в дополнение к метотрексату (10-25 мг в неделю). Мабтера вводилась после внутривенной инфузии 100 мг метилпреднизона; пациенты также получали преднизон перорально в течение 15 дней.

Побочные реакции перечислены в Таблице 2. Частота определена как «Очень часто» ($\geq 1/10$), «Часто» (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), «Редко» (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и «Очень редко» ($< 1/10000$). В каждой группе нежелательный эффект представлен в порядке снижения тяжести реакции.

Инфузионные реакции были наиболее часто встречающейся нежелательной реакцией при применении препарата. Общая частота реакций, связанных с инфузией, составляла 23 % при первой инфузии и уменьшалась с

последующими инфузиями. Тяжелые инфузионные реакции были редкими (0,5 % пациентов) и в основном наблюдались при первой инфузии. Помимо нежелательных реакций, наблюдаемых в клинических исследованиях с участием пациентов с РА, в постмаркетинговый период были зарегистрированы прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) и сывороточная реакция.

Таблица 2: Побочные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях или в постмаркетинговый период у пациентов с РА, получавших терапию препаратом Мабтера.

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей	Бронхит, синусит, гастроэнтерит, дерматофития стоп			ПМЛ, реактивация гепатита В
Нарушения со стороны кровеносной/лимфатической систем		Нейтропения ¹		Отсроченная нейтропения ²	Сывороточная реакция
Нарушения сердечной деятельности				Стенокардия, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда	Трепетание предсердий
Нарушения со стороны иммунной системы	³ Инфузионные реакции, (гипертензия, тошнота, сыпь, лихорадка, кожный зуд, крапивница, першение в горле, приливы, гипотензия, ринит, напряжение мускулатуры, тахикардия, усталость, боль в ротоглотке, периферический отек, эритема)				
Общие расстройства и нарушения в месте введения					
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гиперхолестеринемия			

Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Парестезия, мигрень, головокружение, ишиас			
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Алопеция			Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона
Психические нарушения		Депрессия, тревожность			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Диспепсия, диарея, гастроэзофагеальный рефлюкс, стоматит, боль в верхней части живота			
Нарушения со стороны скелетной мускулатуры		Артралгия, боли в мышцах и костях, остеоартрит, бурсит			
Исследования	Снижение IgM ⁴	Снижение уровня IgG ⁴			
<p>¹ расчет частотности основывался на лабораторных данных собранных в рамках текущего лабораторного мониторинга в клинических исследованиях</p> <p>² расчет частотности основывался на данных постмаркетинговых наблюдений</p> <p>³ реакции, развившиеся во время инфузии или в течение 24 часов после инфузии. См. также подраздел <i>Реакции, связанные с инфузией</i> ниже. Реакции, связанные с инфузией, могут возникать вследствие гиперчувствительности и/или механизма действия.</p> <p>⁴ включая наблюдения, собранные в рамках текущего лабораторного мониторинга</p> <p>⁵ включая летальный исход</p>					

Повторные курсы

При повторных курсах терапии профиль нежелательных явлений такой же, как и при первом. Частота развития нежелательных явлений после первой инфузии препарата Мабтера была наиболее высокой в течение первых 6 месяцев и затем уменьшалась. При этом наиболее частыми во время первого курса лечения были инфузионные реакции, обострение РА и инфекции, которые чаще встречались в течение первых 6 месяцев лечения.

Инфузионные реакции

В клинических исследованиях наиболее частыми нежелательными явлениями были реакции, связанные с инфузией (см. Таблицу 2). Из 3189 пациентов, 1135 (36 %) испытывали хотя бы одну инфузионную реакцию и у 733 (23 %) пациентов развивалась инфузионная реакция после первой инфузии. Проявление реакций, связанных с инфузией, снижалось при каждой последующей инфузии. Менее 1 % (17 из 3189) пациентов испытывали серьезную инфузионную реакцию. В клинических исследованиях не было зарегистрировано ни инфузионных реакций 4 степени тяжести согласно

Общей терминологии критериев побочных реакций (СТС), а также ни одного летального исхода, связанного с инфузионными реакциями. Доля инфузионных реакций 3 степени тяжести согласно СТС и инфузионных реакций, приводящих к отмене лечения, уменьшалась с каждым курсом, и к 3 курсу такие явления были редкими. Внутривенная премедикация глюкокортикостероидами значительно снижала частоту и тяжесть реакций. В постмаркетинговых наблюдениях были зарегистрированы тяжелые реакции, связанные с инфузией, с летальным исходом.

В клиническом исследовании по оценке безопасности проведения ускоренной инфузии у пациентов с РА, а также с РА умеренной и тяжелой степени тяжести в активной фазе, при отсутствии тяжелых реакций во время первой ускоренной инфузии или в течение 48 часов после инфузии, последующая инфузия проводилась в течение 2-х часов. В исследование не были включены пациенты, у которых наблюдалась тяжелая инфузионная реакция во время первого курса биологической терапии. Частота, вид и тяжесть инфузионных реакций была сопоставима с теми, что наблюдались ранее при применении препарата. Серьезных инфузионных реакций не зарегистрировано.

Инфекции

Общая частота инфекций составила приблизительно 94 на 100 пациенто-лет среди пациентов, получавших препарат Мабтера. Инфекции преимущественно были легкой и умеренной степени тяжести (наиболее часто - инфекции верхних дыхательных путей и мочевыводящих путей). Частота серьезных инфекций, а также требовавших внутривенного введения антибиотиков, составила 4 на 100 пациенто-лет. Уровень серьезных инфекций не демонстрировал какого-либо значимого подъема после многократных курсов препарата Мабтера. В клинических исследованиях были зарегистрированы инфекции нижних дыхательных путей (включая пневмонию), с сопоставимой частотой в группе препарата Мабтера и в группе контроля.

В ходе лечения пациентов с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит и аутоиммунные заболевания, при которых применение препарата Мабтера не показано (системная красная волчанка и васкулит) были зарегистрированы случаи прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии с летальным исходом.

У пациентов с НХЛ, получавших препарат Мабтера в сочетании с цитотоксической ХТ, были зарегистрированы случаи реактивации гепатита В. Среди пациентов с РА реактивация гепатита В отмечалась очень редко.

Сердечно-сосудистые реакции

Серьезные сердечные события были зарегистрированы с частотой 1,3 на 100 пациенто-лет среди пациентов, получавших препарата Мабтера по сравнению с 1,3 на 100 пациенто-лет среди пациентов, принимавших плацебо. Доли пациентов, перенесших кардиологические события (любой степени или серьезные) не увеличивались в последующих курсах терапии.

Неврологические нарушения

Были зарегистрированы случаи развития синдрома обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRES)/синдрома обратимой

лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRLS). Симптоматика включала нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения, сопровождаемые или нет повышением артериального давления. Подтвердить диагноз PRES/PRLS можно с помощью методов визуализации головного мозга. В описанных случаях пациенты имели факторы риска развития PRES/PRLS, такие как основное заболевание, повышенное артериальное давление, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Нейтропения

Зарегистрированы случаи развития нейтропении, большинство из которых имели транзиторный характер, а по степени тяжести были умеренными и легкими. Нейтропения может развиваться через несколько месяцев после приема препарата Мабтера.

В плацебо-контролируемых период клинических исследований у 0,94 % (13 из 1382) пациентов, получавших препарат Мабтера и у 0,27 % (2 из 731) пациентов, принимавших плацебо, развивалась тяжелая нейтропения.

Случаи нейтропении, включая тяжелую позднюю форму и стойкую форму, редко отмечались в постмаркетинговый период. Некоторые из них были связаны с летальным исходом.

Лабораторные показатели

У пациентов с РА наблюдалась гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации иммуноглобулинов IgG и IgM ниже нижней границы нормы), не сопровождающаяся увеличением общей частоты инфекций или частоты серьезных инфекций.

Имеются спонтанные сообщения, а также случаи, описанные в литературе, о развитии гипогаммаглобулинемии у детей на фоне приема препарата Мабтера, в некоторых случаях тяжелой и требующей заместительной терапии иммуноглобулинами. Последствия длительного В-клеточного истощения у детей неизвестны.

Опыт применения препарата при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) и микроскопическом полиангиите

В клинических исследованиях 99 пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом получали глюкокортикоиды и препарат Мабтера в дозе 375 мг/м² в неделю на протяжении 4-х недель.

Таблица 3: Наиболее частые, чем в группе сравнения побочные реакции, зарегистрированные в основном клиническом исследовании в течение 6 месяцев у ≥ 5 % пациентов, получавших терапию препаратом Мабтера

Системно-органный класс Нежелательное явление	Мабтера (n=99)
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем	
Тромбоцитопения	7 %
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Диарея	18 %

Диспепсия	6 %
Запор	5 %
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Периферический отек	16 %
Нарушения со стороны иммунной системы	
Синдром выброса цитокинов	5 %
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Инфекции мочевыводящей системы	7 %
Бронхит	5 %
<i>Herpes zoster</i>	5 %
Назофарингит	5 %
Исследования	
Снижение уровня гемоглобина	6 %
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Гиперкалиемия	5 %
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Мышечный спазм	18 %
Артралгия	15 %
Боль в спине	10 %
Мышечная слабость	5 %
Мышечные боли	5 %
Боли в конечностях	5 %
Нарушения со стороны нервной системы	
Головокружение	10 %
Тремор	10 %
Психические нарушения	
Бессонница	14 %
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель	12 %
Одышка	11 %
Носовое кровотечение	11 %
Заложенность носа	6 %
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
Акне	7 %
Сосудистые нарушения	
Гипертензия	12 %
Приливы	5 %

Инфузионные реакции

Все инфузионные реакции, наблюдавшиеся во время введения препарата Мабтера или в течение 24 ч после нее, были 1 и 2 степени тяжести. Наиболее часто наблюдались синдром высвобождения цитокинов, покраснение, раздражение горла и тремор. Применение препарата Мабтера в комбинации с внутривенными глюкокортикостероидами могло уменьшить частоту и тяжесть описанных нежелательных явлений.

Инфекции

Общая частота инфекций при применении препарата Мабтера составила 237 на 100 пациенто-лет (95 % ДИ, 197-285). Инфекции были преимущественно

легкой или средней степени тяжести и чаще всего включали инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей и опоясывающий герпес. Частота серьезных инфекций при применении препарата Мабтера составила 25 на 100 пациенто-лет. Среди серьезных инфекций при применении препарата Мабтера наиболее часто сообщалось о пневмонии (4 %).

Злокачественные новообразования

Частота злокачественных заболеваний после назначения препарата Мабтера не превышает показатели в популяции, соответствующей по возрасту и полу, и составляет 2 на 100 пациенто-лет.

Сердечно-сосудистые реакции

Частота сердечных событий составляет 273 на 100 пациенто-лет (95 % ДИ, 149-470). Уровень серьезных сердечных событий составляет 2.1 на 100 пациенто-лет (95 % ДИ, 3-15). Наиболее часто наблюдалась тахикардия (4 %) и мерцательная аритмия (3 %).

Неврологические нарушения

На фоне аутоиммунных нарушений были зарегистрированы случаи развития синдрома обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRES)/синдрома обратимой лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRLS). Симптоматика включала нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения, сопровождаемые или нет повышением артериального давления. Подтвердить диагноз PRES/PRLS можно с помощью методов визуализации головного мозга. В описанных случаях пациенты имели факторы риска развития PRES/PRLS, такие как основное заболевание, повышенное артериальное давление, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Реактивация гепатита В

В постмаркетинговый период сообщалось об очень редких случаях реактивации гепатита В у пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом, в некоторых случаях с летальным исходом,

Гипогаммаглобулинемия

У пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом наблюдалась гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM ниже нижней границы нормы), не сопровождающаяся увеличением общей частоты инфекций или частоты серьезных инфекций. В 6-месячном контролируемом рандомизированном двойном слепом многоцентровом неинтервенционном исследовании у 27 %, 58 % и 51 % пациентов в группе препарата Мабтера наблюдалось снижение уровней иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM по сравнению с таковым у 25 %, 50 % и 46 % пациентов в группе циклофосфида.

Нейтропения

В контролируемом рандомизированном двойном слепом многоцентровом неинтервенционном исследовании у 24 % пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом в группе препарата Мабтера (единичный курс) и у 23 % пациентов в группе циклофосфида

развивалась нейтропения 3 степени тяжести и выше. Нейтропения не была связана с наблюдавшимся увеличением случаев развития тяжелых инфекций. Влияние многократных курсов терапии препаратом Мабтера на развитие нейтропении у пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом не изучалось.

Кожа и ее придатки

Имелись сообщения об очень редких случаях токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла) и синдрома Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с летальным исходом.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата, а также к протеинам мышинового происхождения
- наличие острых инфекционных процессов
- пациенты с ослабленным иммунитетом
- тяжелая сердечная недостаточность (класс IV по NYHA) или тяжелые неконтролируемые заболевания сердца на фоне ревматоидного артрита, гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита

Лекарственные взаимодействия

В настоящее время данные о лекарственных взаимодействиях препарата Мабтера ограничены.

У пациентов с ХЛЛ совместное применение препарата Мабтера не оказывает влияния на фармакокинетику флударабина или циклофосфамида. Кроме того, флударабин и циклофосфамид не оказывают значимого влияния на фармакокинетику препарата Мабтера.

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

При назначении с другими моноклональными антителами с диагностической или лечебной целью у пациентов, имеющих антитела против белков мыши или антихимерные антитела, могут развиваться аллергические реакции или реакции гиперчувствительности.

У пациентов с ревматоидным артритом частота серьезных инфекций во время терапии препаратом Мабтера (до терапии другими биологическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП)) составляет 6.01 на 100 пациенто-лет, в то время как во время последующей терапии другими БПВП – 4.97 на 100 пациенто-лет.

Особые указания

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата (Мабтера). Замена препарата на какой-либо другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом. Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Мабтера.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Пациенты должны быть предупреждены о риске развития инфекции, включая ПМЛ, на фоне приема препарата Мабтера.

Имеются очень редкие сообщения о единичных случаях ПМЛ с летальным исходом после применения препарата Мабтера. Необходимо регулярно наблюдать пациентов на предмет появления новых нежелательных явлений или усугубления имеющихся неврологических симптомов, которые могут являться признаками ПМЛ. При подозрении на развитие ПМЛ необходимо приостановить введение препарата до полного исключения ПМЛ. Лечащий врач должен оценить связь симптомов с неврологическими нарушениями, и если таковые наблюдаются, их принадлежность к ПМЛ. Следует рассмотреть необходимость консультации невропатолога.

В случае какого-либо сомнения следует рассмотреть необходимость дальнейшего исследования, включая сканирование с помощью магнитной резонансной томографии (предпочтительно с контрастом), обследование спинномозговой жидкости на наличие вирусной ДНК (вирус Джона Каннингема) и повторную неврологическую оценку.

Лечащий врач должен особенно внимательно следить за симптомами, характерными для ПМЛ, поскольку пациент не всегда в состоянии заметить некоторые симптомы (когнитивные, неврологические, психические). Пациенту следует предупредить близких или ухаживающих лиц о своем лечении, поскольку они могут заметить симптомы, которые сам он не всегда способен отслеживать самостоятельно.

При развитии ПМЛ введение препарата должно быть окончательно прекращено.

После восстановления иммунитета у ослабленных пациентов с ПМЛ наблюдались случаи стабилизации или улучшения исхода. Остается неизвестным, может ли ранее обнаружение ПМЛ и прекращение лечения препаратом Мабтера привести к стабилизации или улучшению исхода болезни.

Неходжкинская лимфома и хронический лимфолейкоз

Инфузионные реакции.

Инфузионные реакции, развивающиеся при введении препарата Мабтера, могут быть связаны с синдромом высвобождения цитокинов и/или других медиаторов. Клинические проявления синдрома высвобождения цитокинов могут быть очень схожи с острыми реакциями гиперчувствительности.

Совокупность реакций, включающих синдром высвобождения цитокинов, синдром лизиса опухоли, анафилактическую реакцию и реакцию гиперчувствительности, описана ниже.

В постмаркетинговый период были описаны случаи развития тяжелых инфузионных реакций с летальным исходом, развивавшиеся через 30 минут - 2 часа после первой инфузии. Случаи характеризовались симптомами со стороны дыхательной системы и, в ряде случаев, кроме лихорадки, озноба, гипотензии, крапивницы, ангионевротического отека и других симптомов, включали быстрый лизис опухоли и признаки синдрома лизиса опухоли.

Тяжелый синдром высвобождения цитокинов характеризуется затруднением

дыхания, часто сопровождающимся бронхоспазмами и гипоксией в сочетании с ознобом, лихорадкой, дрожью, крапивницей и ангионевротическим отеком. Данный синдром может быть связан с некоторыми симптомами синдрома лизиса опухоли, такими как гиперурикемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, острая почечная недостаточность, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), и может вызывать острую дыхательную недостаточность и смерть. Острая дыхательная недостаточность может сопровождаться интерстициальным отеком или интерстициальной болезнью легких, визуализируемых при рентгенографии органов грудной клетки. Синдром нередко развивается в течение одного или двух часов после первой инфузии. Пациенты с легочной недостаточностью или опухолевым процессом в легких подвергаются высокому риску отрицательного исхода и нуждаются в более тщательном наблюдении.

При проявлении синдрома высвобождения цитокинов следует незамедлительно прекратить введение препарата и назначить интенсивную симптоматическую терапию. Поскольку первичное сглаживание клинических симптомов может сменяться ухудшением состояния, такие пациенты должны находиться под строгим наблюдением до исключения синдрома лизиса опухоли и легочной инфильтрации. Последующее лечение пациентов после полного исчезновения признаков и симптомов редко вызывает повторный острый синдром высвобождения цитокинов.

Пациенты с интенсивно развивающейся опухолью или с высоким числом циркулирующих злокачественных клеток ($\geq 25 \times 10^9/\text{л}$), такие как пациенты с ХЛЛ, находятся в группе высокого риска развития тяжелого синдрома высвобождения цитокинов, и поэтому их лечение следует проводить с особой осторожностью. При первой инфузии за такими пациентами следует вести тщательное наблюдение. Следует рассмотреть решение о снижении скорости первой инфузии или ее делении на 2 дозы в течение 2 дней во время первого цикла и всех последующих циклов, если число лимфоцитов остается $> 25 \times 10^9/\text{л}$.

Побочные инфузионные реакции всех видов (включая синдром высвобождения цитокинов, сопровождающийся гипотонией и бронхоспазмом у 10 % пациентов) наблюдались у 77 % пациентов. Эти симптомы обычно обратимы в случае прекращения введения препарата и применения жаропонижающих, антигистаминных средств, и, в ряде случаев, кислорода, физиологического раствора внутривенно и, при наличии показаний, глюкокортикоидов.

После внутривенного введения белковых препаратов у пациентов наблюдались анафилаксия и другие реакции гиперчувствительности. В отличие от синдрома высвобождения цитокинов, истинные реакции гиперчувствительности, как правило, наблюдаются в течение нескольких минут после начала инфузии. При проведении инфузии препарата Мабтера необходимо иметь под рукой все необходимые препараты для купирования реакций повышенной чувствительности (эпинефрин (адреналин), антигистаминные препараты, глюкокортикоиды). Клиническое проявление

анафилаксии может быть сходным с клиническим проявлением синдрома высвобождения цитокинов, описанным выше. Реакции, вызванные гиперчувствительностью, наблюдаются реже, чем реакции, связанные с синдромом высвобождения цитокинов.

Также среди других реакций наблюдались: инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, отек легких, острая обратимая тромбоцитопения.

Поскольку при введении препарата Мабтера может развиваться гипотония, следует рассмотреть возможность приема антигипертензивного препарата не позднее чем за 12 часов до инфузии.

Кардиологические расстройства

У пациентов во время лечения наблюдались стенокардия, сердечные аритмии, (трепетание и фибрилляция предсердий), сердечная недостаточность и/или инфаркт миокарда,. Поэтому пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы и/или проходившие кардиотоксическую ХТ, должны находиться под тщательным наблюдением.

Гематологическая токсичность

Несмотря на то, что миелосупрессия для препарата Мабтера в монотерапии нехарактерна, особую осторожность следует проявлять при лечении пациентов с уровнем нейтрофилов в крови $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или с количеством тромбоцитов $< 75 \times 10^9/\text{л}$, поскольку клинический опыт лечения таких пациентов ограничен.

Во время терапии следует регулярно проводить развернутый анализ крови с подсчетом числа нейтрофилов и тромбоцитов.

Инфекции

Во время лечения препаратом Мабтера могут развиваться серьезные инфекции, в том числе с летальным исходом. Препарат не должен вводиться пациентам с острыми и тяжелыми инфекциями (например, туберкулез, сепсис, оппортунистические инфекции).

Следует проявлять осторожность при назначении препарата Мабтера пациентам с повторными или хроническими инфекционными процессами в анамнезе или пациентам с патологией, которая может спровоцировать развитие у пациента тяжелого инфекционного процесса.

При применении препарата Мабтера наблюдались случаи реактивации гепатита В, включая его фульминантную форму с летальным исходом. Большинство таких пациентов проходило также цитотоксическую ХТ. Ограниченные данные одного исследования с участием пациентов с повторным/неподдающимся терапии ХЛЛ позволяют предположить, что лечение препаратом Мабтера может ухудшить исход первичной инфекции гепатита В. Перед назначением препарата Мабтера все пациенты с риском инфицирования вирусом гепатита В (ВГВ) должны проходить скрининг на ВГВ. В исследование, как минимум, должны быть включены маркеры HBsAg и HBeAb. Также могут быть включены другие маркеры согласно локальным руководствам. Пациентам с гепатитом в активной фазе не следует проводить инфузию препарата Мабтера. Пациенты с положительным результатом серологического исследования при гепатите В (HBsAg или HBeAb) перед

началом лечения должны быть проконсультированы гепатологом, а также должны иметь уход и наблюдение согласно местным медицинским стандартам для предотвращения реактивации гепатита В.

Зарегистрированы очень редкие случаи прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) после применения препарата Мабтера при НХЛ и ХЛЛ. Большинство пациентов получали препарат Мабтера в сочетании с ХТ или с иммуносупрессивной терапией.

Иммунизация

Безопасность и эффективность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения препаратом Мабтера не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться. В нерандомизированном исследовании у пациентов с рецидивирующей НХЛ низкой степени злокачественности при монотерапии препаратом Мабтера наблюдалось снижение частоты ответа на введение столбнячного анатоксина и КНЛ-неоантигена (КНЛ-гемоцианин моллюска фиссурелии) по сравнению со здоровыми пациентами, не получавшими препарат Мабтера (16 % против 81 % и 4 % против 76 % (критерий оценки – более чем 2х-кратное повышение титра антител), соответственно). У пациентов с ХЛЛ предполагается аналогичный результат ввиду сходства этих двух заболеваний, однако специальных клинических исследований не проводилось.

Среднее значение титра антител к набору антигенов (*Streptococcus pneumoniae*, *influenza A*, паротит, краснуха, ветряная оспа) не изменялась как минимум в течение 6 месяцев после терапии препаратом Мабтера (при сравнении с титром антител до лечения).

Кожные реакции

Зарегистрированы случаи развития таких тяжелых кожных реакций как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с фатальным исходом. При выявлении данных реакций препарат Мабтера следует отменить.

Ревматоидный артрит, гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит

Пациенты с ревматоидным артритом, ранее не получавшие метотрексат

В связи с отсутствием данных о благоприятном соотношении польза/риск препарат не рекомендуется назначать пациентам, ранее не получавшим метотрексат.

Реакции, связанные с инфузией

Развитие инфузионных реакций может быть обусловлено высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. Перед каждой инфузией препарата Мабтера необходимо проводить премедикацию анальгетиком/антипиретиком и антигистаминным препаратом. Кроме того, перед каждой инфузией препарата Мабтера пациенты с ревматоидным артритом должны получать премедикацию глюкокортикостероидами для уменьшения частоты и тяжести инфузионных реакций.

В постмаркетинговый период были зарегистрированы тяжелые инфузионные

реакции с фатальным исходом. В большинстве случаев инфузионные реакции у пациентов с ревматоидным артритом, были легкой или средней степени тяжести. Наиболее часто наблюдались аллергические реакции в виде головной боли, зуда, ощущения першения в горле, приливов, сыпи, крапивницы, повышения артериального давления и лихорадки. Инфузионные реакции чаще наблюдались после первой инфузии любого курса лечения, чем после второй инфузии. Частота развития инфузионных реакций уменьшается с последующими курсами терапии. Наблюдавшиеся инфузионные реакции обычно были обратимыми после замедления или прерывания инфузии и медикаментозной терапии антипиретическими, антигистаминными средствами и иногда кислородом, внутривенного введения физиологического раствора натрия хлорида, бронходилататоров и при необходимости глюкокортикостероидов. Необходимо тщательно наблюдать пациентов с ранее выявленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также тех, у кого ранее отмечались нежелательные реакции со стороны сердца и легких. В зависимости от тяжести инфузионных реакций и необходимого лечения, введение препарата следует временно приостановить или отменить. В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей 50 % от предшествовавшей (например, 50 мг/ч вместо 100 мг/ч).

Во время проведения инфузии в свободном доступе необходимо иметь медицинские препараты на случай развития реакций гиперчувствительности (эпинефрин (адреналин), антигистаминные средства и глюкокортикоиды).

Данные о безопасности применения препарата у пациентов с умеренной сердечной недостаточностью (класс III по классификации NYHA) или с тяжелыми неконтролируемыми сердечно-сосудистыми заболеваниями отсутствуют. У определенной доли пациентов, получавших препарат Мабтера, наблюдались клинические проявления существующей ишемии, а также трепетание и фибрилляция предсердий. Поэтому перед началом лечения для пациентов с сердечной патологией в анамнезе, а также для пациентов, перенесших нежелательные реакции со стороны сердечно-легочной системы, следует учитывать риск сердечно-сосудистых осложнений и вести за ними тщательное наблюдение во время инфузии.

Из-за возможности развития гипотензии не менее чем за 12 ч до инфузии препарата Мабтера следует отменить антигипертензивные лекарственные средства.

Во время клинических исследований частота развития инфузионных реакций у пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом была аналогична таковой у пациентов с ревматоидным артритом.

Кардиологические расстройства

У пациентов наблюдались стенокардия, сердечные аритмии (трепетание и фибрилляция предсердий), сердечная недостаточность и/или инфаркт миокарда. В этой связи пациенты с наличием в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы должны находиться под тщательным

наблюдением.

Инфекции

Учитывая механизм действия препарата Мабтера и роль В-клеток в поддержании нормального иммунного ответа, пациенты подвергаются повышенному риску развития инфекционных процессов. В период лечения возможно развитие тяжелых инфекций, в том числе с летальным исходом. Препарат не следует назначать пациентам с имеющимися острыми и тяжелыми инфекционными процессами (например, туберкулез, сепсис, оппортунистические инфекции) или пациентам с тяжелыми нарушениями иммунитета (с низким уровнем CD4 и CD8). Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам с рецидивирующими или хроническими инфекционными заболеваниями в анамнезе или пациентам с патологиями, которые могут спровоцировать развитие у пациента серьезной инфекции, такими, как гипогаммаглобулинемия. Перед началом лечения рекомендуется определить уровень иммуноглобулина.

Пациентов с признаками и симптомами инфекционных осложнений, необходимо незамедлительно обследовать и назначить соответствующее лечение. Перед назначением повторного курса препарата Мабтера пациенты должны быть обследованы с целью исключения риска инфицирования.

Зарегистрированы очень редкие случаи прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) после применения препарата Мабтера у пациентов с ревматоидным артритом и аутоиммунными заболеваниями, включая системную красную волчанку и васкулит.

Гепатит В

У пациентов с ревматоидным артритом, гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом, получавших лечение препаратом Мабтера были зарегистрированы случаи реактивации гепатита В, включая летальные. Перед назначением препарата всем пациентам следует пройти скрининг на гепатит В. Минимальный набор тестов должен включать определение HBsAg и HBcAb, в соответствии с локальными рекомендациями перечень тестов может быть дополнен. Препарат Мабтера не следует применять у пациентов с активным гепатитом В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед применением препарата Мабтера; в отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с локальными стандартами.

Отсроченная нейтропения

Необходимо определять абсолютное число нейтрофилов в крови перед каждым курсом препарата Мабтера, а также регулярно в течение периода в 6 месяцев после прекращения лечения и при появлении признаков развития инфекционных осложнений.

Кожные реакции

Зарегистрированы случаи развития таких тяжелых кожных реакций как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде

случаев с фатальным исходом. При выявлении данных реакций препарат следует отменить.

Иммунизация

Перед применением препарата следует изучить вакцинальный статус пациента и действовать согласно соответствующим рекомендациям по вакцинации. Вакцинацию следует завершить не менее чем за 4 недели до назначения терапии препаратом Мабтера.

Безопасность и эффективность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения препаратом Мабтера не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами во время лечения или при снижении количества периферических В клеток не рекомендуется.

Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться. Через 6 месяцев терапии препаратом Мабтера и метотрексатом наблюдалось снижение частоты ответа на введение полисахаридной пневмококковой вакцины (43 % против 82 %, как минимум 2 серотипа антител к пневмококку), КНЛ-неоантигена (КНЛ – гемоцианин моллюска фиссурелии) (47 % против 93 %) по сравнению с монотерапией метотрексатом. После терапии препаратом Мабтера и метотрексатом частота ответа на введение столбнячного анатоксина была сходной с таковой после монотерапии метотрексатом (39 % против 42 %). В случае необходимости вакцинация инактивированными вакцинами должна быть завершена не менее чем за 4 недели до повторного курса терапии.

Количество пациентов с ревматоидным артритом и положительным титром антител к *Streptococcus pneumoniae*, *influenza A*, паротиту, краснухе, ветряной оспе и столбнячному токсину до и через 1 год после начала терапии препаратом Мабтера не изменялось.

Комбинированная терапия / Последующее назначение других базисных препаратов для лечения ревматоидного артрита (DMARD)

Комбинированная терапия препаратом Мабтера и другими противоревматическими препаратами, не имеющими показаний для применения при ревматоидном артрите, не рекомендуется.

Данные клинических испытаний для полной оценки безопасности последующего применения других DMARD препаратов (включая препараты, блокирующие фактор некроза опухоли TNF и другие биологические препараты) после терапии препаратом Мабтера, ограничены. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что уровень инфекционных осложнений остается неизменным при назначении DMARD-терапии пациентам, получавшим препарат Мабтера. Тем не менее пациенты требуют тщательного наблюдения на наличие признаков инфекций, если после терапии препаратом Мабтера назначается биологическая терапия и/или DMARD.

Малигнизация

Иммуномодулирующие препараты могут увеличивать риск малигнизации. Имеющиеся данные, полученные на основании ограниченного опыта применения препарата Мабтера у пациентов с ревматоидным артритом, позволяют предположить отсутствие повышенного риска малигнизации. Тем

не менее, на данный момент возможный риск развития солидных опухолей не может быть исключен.

Беременность и грудное вскармливание

Иммуноглобулины класса IgG проходят через плацентарный барьер. Описаны случаи истощения пула В-клеток и лимфоцитопении у новорожденных, чьи матери во время беременности получали препарат Мабтера. Поэтому препарат Мабтера не следует назначать беременным женщинам, если только возможные преимущества терапии не превышают потенциальный риск. Во время лечения и в течение 12 месяцев после окончания лечения препаратом Мабтера женщины детородного возраста и мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции.

Неизвестно, выделяется ли ритуксимаб с грудным молоком. Однако с учетом того, что иммуноглобулины класса IgG, циркулирующие в крови матери, проникают в грудное молоко, препарат Мабтера не следует назначать кормящим матерям.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследования по влиянию препарата Мабтера на возможность управления автомобилем и потенциально опасными механизмами не проводились, фармакологическая активность и собранные отчеты о побочных эффектах до настоящего времени не указывают на возможность такого эффекта. Следует учитывать возможность развития побочных реакций при занятии данными видами деятельности.

Передозировка

Симптомы неизвестны. Однако при введении дозы, превышающей терапевтическую, необходимо немедленно прекратить или замедлить инфузию препарата и организовать тщательное наблюдение за состоянием больного. В последующем необходимо наблюдать за клеточным составом крови и учитывать риск возникновения инфекционных заболеваний из-за возможного снижения уровня В-лимфоцитов.

Форма выпуска и упаковка

По 10 мл (с дозировкой 100 мг/10 мл) или 50 мл (с дозировкой 500 мг/50 мл) препарата помещают в стеклянный флакон гидrolитического типа 1 ЕФ*, укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

По 2 флакона по 10 мл (с дозировкой 100 мг/10 мл) или по 1 флакону по 50 мл (с дозировкой 500 мг/50 мл) вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

* действующее издание

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года 6 мес.

Не применять по истечении срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Дженентек Инк., Хилсборо, США

Упаковщик

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

Владелец регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Рош Казахстан»

А26А3D8, г. Алматы, Медеуский район,

ул. Луганского, д. 137, БЦ «Керуен»

Тел.: +7 (727) 321 24 24

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