

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Мабтера®
(Mabthera®)

Склад:

діюча речовина: ритуксимаб;

1 флакон містить ритуксимабу 1600 мг/13,4 мл;

допоміжні речовини: рекомбінантна гіалуронідаза людини (rHuPH20), L-гістидин, L-гістидину гідрохлориду моногідрат, α, α -трегалози дигідрат, L-метіонін, полісорбат 80, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: рідина від прозорої до опалесцюючої, від безбарвної до жовтуватого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Протипухлинні засоби. Моноклональні антитіла.

Код АТХ L01X C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ритуксимаб являє собою отримане за допомогою генної інженерії химеричне моноклональне антитіло миші/людини, що являє собою глікозильований імуноглобулін з послідовністю постійних ділянок людського IgG1 та перемінних ділянок з легких та важких ланцюгів мишей. Антитіла виробляються суспензією культури клітин ссавців (яєчників китайських хом'ячків) і очищуються за допомогою афінної хроматографії та іонного обміну, в тому числі специфічної вірусної інактивації та методик вилучення.

Препарат Мабтера® для підшкірного введення містить рекомбінантну гіалуронідазу людини (rHuPH20), фермент, який використовується для підвищення дифузії і всмоктування речовин при їх одночасному підшкірному введенні.

Ритуксимаб специфічно зв'язується з трансмембранним антигеном CD20, що являє собою неглікозильований фосфопротейн, розміщений на клітинах-попередниках В-лімфоцитів (пре-В) та зрілих В-лімфоцитах. Антиген експресується на понад 95% усіх В-клітин неходжкінських лімфом. CD20 знайдено як на нормальних, так і на злоякісних В-клітинах, але він відсутній на гемопоетичних стовбурових клітинах, на попередниках В-клітин, нормальних клітинах плазми крові або інших здорових тканин. Цей антиген не поглинається при зв'язуванні з антитілами і не мігрує з поверхні клітини. CD20 не циркулює у плазмі крові у вигляді вільного антигену і, таким чином, не конкурує з антитілом за зв'язування.

Домен Fab ритуксимабу зв'язується з антигеном CD20 на В-лімфоцитах, а домен Fc здатний набувати функцій імунного ефектора і брати участь у лізисі В-клітини. Ймовірний механізм опосередкованого ефектором клітинного лізису включає комплементозалежний цитотоксичний вплив, зумовлений зв'язуванням C1q, а також антитіло - залежний клітинний цитотоксичний вплив, опосередкований одним чи декількома рецепторами Fc γ на поверхні гранулоцитів, макрофагів та природних клітин-кілерів (NK-клітин). Доведено також, що ритуксимаб, зв'язуючись з антигеном

CD20 на В-лімфоцитах, викликає смерть клітин шляхом апоптозу.

Після введення першої дози препарату Мабтера® кількість периферичних В-клітин зменшувалась нижче нормального рівня. У пацієнтів, які отримують лікування з приводу злоякісних новоутворень крові, відновлення кількості В-клітин відбувається протягом 6 місяців після лікування, повертаючись до нормальних рівнів зазвичай протягом 12 місяців після завершення терапії, однак у деяких пацієнтів тривалість періоду відновлення кількості В-клітин може бути довша (в середньому 23 місяці після індукційної терапії). У пацієнтів з ревматоїдним артритом раптове виснаження В-клітинної популяції у периферичній крові спостерігалось після двох інфузій 1000 мг препарату Мабтера®, розділених 14-денним інтервалом. Кількість В-клітин у периферичній крові починала зростати з 24 тижня, а ознаки поновлення популяції спостерігалися у більшості пацієнтів до 40 тижня, незалежно від того, чи застосовувався препарат Мабтера® у вигляді монотерапії, чи в комбінації з метотрексатом.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Препарат Мабтера® у фіксованій дозі 1600 мг вводили протягом 5 циклів підшкірно з 4-тижневими інтервалами після першого циклу застосування препарату Мабтера® для внутрішньовенного введення раніше нелікованим пацієнтам з хронічним лімфолейкозом (ХЛЛ) у комбінації з хіміотерапією (флударабін і циклофосфамід (FC)). C_{max} препарату Мабтера® у сироватці крові на момент 6 циклу була нижче в групі підшкірного введення у порівнянні з групою внутрішньовенного введення, при цьому середнє геометричне (CV%) значення становило 202 (36,1) мкг/мл і 280 (24,6) мкг/мл з результуючим співвідношенням середнього геометричного (C_{max} при підшкірному введенні/ C_{max} при внутрішньовенному введенні) на рівні 0,719 (90% довірчий інтервал: 0,653, 0,792). Середнє геометричне t_{max} в групі підшкірного введення препарату Мабтера® становило близько 3 днів у порівнянні з t_{max} , що досягалося під час або ближче до кінця інфузії в групі внутрішньовенного введення препарату Мабтера®. Значення середнього геометричного C_{trough} (CV%) на момент 5 циклу (до 6 циклу) було вище в групі підшкірного введення препарату Мабтера®, ніж у групі внутрішньовенного введення препарату Мабтера®: 97,5 мкг/мл (42,6) у порівнянні з 61,5 мкг/мл (63,9) відповідно, при цьому результуюче скориговане співвідношення середніх геометричних [90% довірчий інтервал] становило 1,53 [1,27 – 1,85]. Подібним чином, середнє геометричне значення AUC (CV%) на момент 6 циклу було вище в групі підшкірного введення, ніж в групі внутрішньовенного введення: 4088 мкг·день/мл (34,2) у порівнянні з 3630 мкг·день/мл (32,8) відповідно, при цьому результуюче скориговане співвідношення середніх геометричних [90% довірчий інтервал] становило 1,10 [0,98 – 1,24].

На основі популяційного фармакокінетичного аналізу дослідження BO25341 (SAWYER) була встановлена абсолютна біодоступність на рівні 68,4%.

Розподіл/виведення

Розрахунковий період напіввиведення препарату Мабтера® для підшкірного введення у дозі 1600 мг становить 30 днів, розрахунковий кліренс становить 0,22 л/день, а об'єм розподілу у центральному компартменті становить 4,65 л.

Особливі популяції

Фармакокінетичні параметри ритуксимабу залежать від розміру тіла, що характерно для моноклональних антитіл. Усі параметри кліренсу і об'єму збільшуються із площею поверхні тіла. Окрім того, центральний об'єм був дещо меншим у жінок (9%) у порівнянні з чоловіками. Параметри абсорбції при підшкірному введенні зменшуються при зростанні індексу маси тіла. Умовне моделювання, що підсумовує вплив усіх залежностей від розміру тіла на експозицію ритуксимабу, продемонструвало, що у той час як при підшкірному введенні фіксованої дози різниця у експозиції (C_{trough} і AUC_t) між пацієнтами з малими і великими розмірами тіла порівняно з внутрішньовенним введенням в залежності від маси тіла більша, підшкірне введення дозволяє підтримувати значення C_{trough} і AUC_t для усіх груп залежно від розміру тіла на рівнях, не нижчих за рівні, досягнуті при внутрішньовенному введенні, таким чином, досягаючи щонайменше такого ж самого цільового насичення, як і при внутрішньовенному введенні. У пацієнтів з масою тіла >90 кг, значення C_{trough} були однаковими як при внутрішньовенному, так і при підшкірному введенні. У пацієнтів з масою тіла 60 – 90 кг і < 60 кг середні значення C_{trough} після внутрішньовенного введення були приблизно на 16% і 34% меншими у порівнянні з підшкірним введенням відповідно. Подібним

чином, у пацієнтів з великою площею поверхні тіла значення C_{trough} були однаковими і при внутрішньовенному, і при підшкірному введенні. У пацієнтів із середньою і малою площею поверхні тіла середні значення C_{trough} після внутрішньовенного введення були приблизно на 12% і 26% меншими, ніж після підшкірного введення.

Окрім залежності від розміру тіла, кліренс в залежності від часового фактора був більшим у пацієнтів з більшим початковим розміром пухлини, що узгоджується з ціль-опосередкованою екскрецією. Більший кліренс в залежності від часового фактору у пацієнтів з вищим пухлинним навантаженням спричиняє нижчу початкову експозицію і збільшує проміжок часу до досягнення такої ж експозиції, як і у пацієнтів з меншим пухлинним навантаженням.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Мабтера[®] показаний для застосування дорослим пацієнтам у комбінації з хіміотерапією для лікування пацієнтів з раніше нелікованим і рецидивуючим/рефрактерним хронічним лімфолейкозом (ХЛЛ).

Існують лише обмежені дані щодо ефективності та безпеки застосування пацієнтам, які раніше отримували лікування моноклональними антитілами, у тому числі препаратом Мабтера[®], або пацієнтам, рефрактерним до попереднього лікування препаратом Мабтера[®] у комбінації з хіміотерапією.

Додаткову інформацію див. розділ «Фармакодинаміка».

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до мишачих білків, гіалуронідази або будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».

Активні тяжкі інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).

Виражений імунодефіцит.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

На сьогодні дані щодо можливої взаємодії лікарських засобів з препаратом Мабтера[®] є обмеженими.

Виявилось, що у пацієнтів з ХЛЛ одночасне застосування з препаратом Мабтера[®] препаратів флударабіну або циклофосфаміду не мало впливу на їх фармакокінетику. Крім того, не виявлено помітного впливу флударабіну та циклофосфаміду на фармакокінетику препарату Мабтера[®].

У пацієнтів з титрами людських антимишачих антитіл або людських антихимеричних антитіл (ЛАМА/ЛАХА) можуть виникати алергічні реакції або реакції гіперчутливості при застосуванні інших діагностичних або терапевтичних моноклональних антитіл.

Особливості застосування.

З метою покращення відстежування біологічних лікарських засобів торгова назва та номер серії введеного препарату повинні бути чітко вказані в медичній документації пацієнта.

Інформація, зазначена у цьому розділі, стосується застосування підшкірної форми випуску препарату Мабтера[®] за схваленими показанням лікування ХЛЛ. Щодо інших показань див. інструкцію для медичного застосування препарату Мабтера[®] для внутрішньовенного введення.

Прогресуюча багатоголищева лейкоенцефалопатія

Застосування препарату Мабтера[®] асоціюється з підвищеним ризиком розвитку прогресуючої багатоголищевої лейкоенцефалопатії (ПБЛ). Пацієнтів необхідно регулярно обстежувати на предмет появи будь-яких нових чи посилення вже наявних неврологічних симптомів або ознак, що можуть свідчити про ПБЛ. Якщо підозрюється ПБЛ, слід призупинити подальше лікування, доки не буде виключено ПБЛ. Клініцист повинен обстежити пацієнта, щоб визначити, чи вказують симптоми на неврологічну дисфункцію, і якщо так, то чи можуть ці симптоми вказувати на ПБЛ. Консультацію невролога слід розглядати як показано з клінічної точки зору.

Якщо є якісь сумніви, може бути доцільним призначення додаткового обстеження, включаючи МРТ-сканування (бажано з використанням контрасту), аналіз цереброспінальної рідини на ДНК вірусу Джона Канінгема (JC) та повторне неврологічне обстеження.

Від лікаря вимагається особлива увага щодо симптомів, які можуть вказувати на ПБЛ і які пацієнт може сам не помітити (наприклад, когнітивні, неврологічні або психіатричні симптоми). Пацієнтам також слід порадити повідомити свого партнера чи доглядачів про лікування, оскільки ті можуть помітити симптоми, на які пацієнт не звернув увагу.

Якщо в пацієнта розвивається ПБЛ, лікування препаратом Мабтера[®] необхідно остаточно припинити.

Після відновлення імунної системи у пацієнтів з ослабленим імунітетом та ПБЛ спостерігалася стабілізація або покращення стану. Досі залишається невідомим, чи може зумовити таку ж стабілізацію або покращення стану раннє виявлення ПБЛ та призупинення терапії препаратом Мабтера[®].

Інфузійні реакції/реакції, пов'язані із введенням

Застосування препарату Мабтера[®] асоціюється з інфузійними реакціями/реакціями, пов'язаними із введенням, які можуть бути спричинені вивільненням цитокінів та/або інших хімічних медіаторів. Синдром вивільнення цитокінів може бути клінічно схожим з гострими реакціями гіперчутливості.

Нижче описані реакції, які включають синдром вивільнення цитокінів, синдром лізису пухлини, анафілактичні реакції та реакції гіперчутливості. Перераховані реакції не пов'язані специфічно зі шляхом введення препарату Мабтера[®] і можуть спостерігатися при застосуванні обох форм випуску.

Про тяжкі інфузійні реакції з летальним наслідком повідомлялося під час постмаркетингового застосування внутрішньовенної форми випуску препарату Мабтера[®]. Ці реакції виникали протягом 30 хвилин – 2 годин після початку введення першої внутрішньовенної інфузії препарату Мабтера[®]. Вони характеризувалися явищами з боку легень і в деяких випадках включали швидкий лізис пухлини і ознаки синдрому лізису пухлини додатково до гарячки, ознобу, тремтіння, артеріальної гіпотензії, кропив'янки, ангіоневротичного набряку та інших симптомів (див. розділ «Побічні реакції»).

Для тяжкого синдрому вивільнення цитокінів характерні виражена задишка, часто супроводжувана бронхоспазмом та гіпоксією, додатково до гарячки, ознобу, тремтіння, кропив'янки та ангіоневротичного набряку. Цей синдром може супроводжуватись деякими ознаками синдрому лізису пухлини, такими як гіперурикемія, гіперкаліємія, гіпокальціємія, гіперфосфатемія, гостра ниркова недостатність, підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ), а також може асоціюватися з гострою дихальною недостатністю і смертю. Гостра дихальна недостатність може супроводжуватись такими явищами, як інтерстиціальна інфільтрація або набряк легень, що виявляються за допомогою рентгенографії грудної клітки. Часто синдром проявляється протягом однієї або двох годин після початку першої інфузії. Пацієнти з дихальною недостатністю в анамнезі або з пухлинною інфільтрацією легень мають вищий ризик несприятливого клінічного результату, а тому їх лікування вимагає підвищеної обережності. У разі розвитку у пацієнтів синдрому вивільнення цитокінів тяжкого ступеня слід негайно перервати інфузію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») і застосувати інтенсивне симптоматичне лікування. Оскільки після початкового послаблення клінічних симптомів може настати їх посилення, такі пацієнти потребують ретельного спостереження, доки не буде виліковано або виключено синдром лізису пухлини та легеневої інфільтрації. Подальше лікування пацієнтів після повного зникнення ознак і симптомів в рідких випадках призводило до повторного розвитку тяжкого синдрому вивільнення цитокінів.

Лікування пацієнтів з високим пухлинним навантаженням або з великою кількістю ($\geq 25 \times 10^9$ /л) циркулюючих злоякісних клітин, таких як пацієнти з ХЛЛ, які мають підвищений ризик особливо тяжкого синдрому вивільнення цитокінів, слід проводити з винятковою обережністю. Такі пацієнти потребують особливо ретельного нагляду під час першої інфузії. Необхідно розглянути можливість зменшення швидкості першої інфузії у цих пацієнтів або розділити введення препарату на два дні під час першого циклу або будь-якого з наступних циклів, якщо кількість лімфоцитів залишається $> 25 \times 10^9$ /л.

Повідомлялось про анафілактичні та інші реакції гіперчутливості після внутрішньовенного введення пацієнтам препаратів білкової природи. На відміну від синдрому вивільнення цитокінів, істинні реакції гіперчутливості розвиваються протягом декількох хвилин після початку інфузії. Лікарські засоби для лікування реакцій гіперчутливості, наприклад, епінефрин (адреналін),

антигістамінні препарати та глюкокортикоїди повинні бути наготові для негайного застосування у випадку алергічної реакції на фоні введення препарату Мабтера®. Клінічні прояви анафілаксії можуть виглядати подібно до клінічних проявів синдрому вивільнення цитокінів (описаного вище). Про реакції, віднесені до гіперчутливості, повідомлялось з меншою частотою, ніж про реакції, що віднесені до вивільнення цитокінів.

Іншими реакціями, що спостерігалися в деяких випадках, були інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, набряк легенів та гостра оборотна тромбоцитопенія.

Оскільки під час введення препарату Мабтера® може виникати артеріальна гіпотензія, слід звернути увагу на необхідність утримання від прийому антигіпертензивних препаратів протягом 12 годин до введення препарату Мабтера®.

Пов'язані з інфузією побічні реакції усіх типів спостерігалися у 77% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мабтера® для внутрішньовенного введення (включаючи синдром вивільнення цитокінів, що супроводжувався артеріальною гіпотензією і бронхоспазмом у 10% пацієнтів) (див. розділ «Побічні реакції»). Ці симптоми зазвичай є оборотними при перериванні інфузії препаратом Мабтера® і застосуванні жарознижувальних, антигістамінних препаратів та, в окремих випадках, кисню, внутрішньовенного введення фізіологічного розчину або бронходилататорів, а також глюкокортикоїдів, якщо необхідно. Інформацію щодо тяжких реакцій описано вище у даному розділі.

В клінічних дослідженнях реакції, пов'язані із введенням препарату, спостерігалися у 50% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мабтера® для підшкірного введення. Реакціями, які виникали протягом 24 годин після підшкірної ін'єкції, в основному були: еритема, свербіж, висипання і реакції в місці ін'єкції, такі як біль, набряк і почервоніння; вказані реакції в основному були від легкого до помірного ступеня тяжкості (1-го або 2-го ступеня тяжкості) і мали транзиторний характер (див. розділ «Побічні реакції»).

Місцеві шкірні реакції були дуже поширеними у пацієнтів, які отримували препарат Мабтера® для підшкірного введення, у рамках клінічних досліджень. При цьому спостерігалися такі симптоми: біль, набряк, ущільнення, кровотеча, еритема, свербіж і висипання (див. розділ «Побічні реакції»). Деякі місцеві шкірні реакції виникали більш ніж через 24 години після підшкірного введення препарату Мабтера®. Більшість місцевих шкірних реакцій, які спостерігалися після підшкірного введення препарату Мабтера®, були легкого або помірного ступеня тяжкості і зникали без будь-якого специфічного лікування.

До початку підшкірної ін'єкції препарату Мабтера® всі пацієнти повинні завжди заздалегідь отримувати повну внутрішньовенну дозу препарату Мабтера® для внутрішньовенного введення. Найвищий ризик виникнення реакцій, пов'язаних із введенням, загалом спостерігається під час першого циклу. Початок лікування із внутрішньовенного введення препарату Мабтера® дозволяє краще контролювати реакції, пов'язані із введенням, шляхом сповільнення або припинення внутрішньовенної інфузії.

Якщо пацієнти не змогли отримати одну повну дозу внутрішньовенної інфузії препарату Мабтера® до переведення їх на лікування препаратом Мабтера® для підшкірного введення, слід продовжити наступний цикл препарату Мабтера® для внутрішньовенного введення до моменту отримання повної внутрішньовенної дози. Таким чином, переведення пацієнтів на застосування препарату Мабтера® для підшкірного введення можливе лише на момент введення 2-го або наступних циклів лікування.

Як і при застосуванні внутрішньовенної форми випуску препарату Мабтера®, застосування препарату Мабтера® для підшкірного введення слід проводити під ретельним наглядом досвідченого медичного працівника та в умовах, де є можливість негайного проведення реанімаційних заходів у повному обсязі. Перед кожною інфузією препарату Мабтера® для підшкірного введення необхідно проводити премедикацію, яка складається зі знеболювального/жарознижувального і антигістамінного препаратів. Слід також розглянути питання щодо премедикації глюкокортикоїдами.

За пацієнтами слід спостерігати щонайменше протягом 15 хвилин після підшкірного введення препарату Мабтера®. Пацієнтам з підвищеним ризиком виникнення реакцій гіперчутливості може бути необхідне більш тривале спостереження.

Пацієнтів слід проінструктувати про необхідність негайного звернення до лікаря у разі підозри на

симптоми тяжкої гіперчутливості або синдром вивільнення цитокінів у будь-який час після введення препарату.

Порушення з боку серця

У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мабтера[®], спостерігалися стенокардія, серцева аритмія, зокрема тріпотіння та мерехтіння передсердь, серцева недостатність та/або інфаркт міокарда. Тому пацієнти із серцевими захворюваннями в анамнезі та/або після кардіотоксичної хіміотерапії потребують ретельного спостереження.

Токсичний вплив на кров

Хоча препарат Мабтера[®] при монотерапії не чинить мієлосупресорного впливу, слід дотримуватись обережності, призначаючи лікування пацієнтам з кількістю нейтрофілів $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або кількістю тромбоцитів $< 75 \times 10^9/\text{л}$, оскільки клінічний досвід застосування препарату у цій популяції обмежений. Препарат Мабтера[®] для внутрішньовенного введення застосовували для лікування 21 пацієнта, які перенесли аутологічну пересадку кісткового мозку, та в інших групах ризику пригнічення функції кісткового мозку, при цьому не спостерігалось виникнення проявів мієлотоксичності.

Під час терапії препаратом Мабтера[®] необхідно регулярно проводити повний аналіз крові з підрахунком кількості нейтрофілів та тромбоцитів.

Інфекції

Серйозні інфекції, включаючи летальні випадки, можуть розвиватись на фоні терапії препаратом Мабтера[®] (див. розділ «Побічні реакції»). Препарат Мабтера[®] не слід призначати пацієнтам з активними тяжкими інфекціями (наприклад, туберкульозом, сепсисом та опортуністичними інфекціями; див. розділ «Протипоказання»).

Лікарі повинні бути обережними щодо застосування препарату Мабтера[®] пацієнтам з рецидивуючими або із хронічними інфекціями в анамнезі чи з основними захворюваннями, що підвищують схильність пацієнтів до тяжких інфекцій (див. розділ «Побічні реакції»).

Повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мабтера[®] для внутрішньовенного введення, в тому числі про випадки блискавичного (фульмінантного) гепатиту з летальним наслідком. Більшість таких пацієнтів також отримували цитотоксичну хіміотерапію. Обмежена інформація з одного дослідження за участю пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ХЛЛ свідчить, що лікування препаратом Мабтера[®] може також погіршувати наслідки первинної інфекції гепатиту В. Скринінговий аналіз на вірус гепатиту В (ВГВ) слід проводити усім пацієнтам до початку лікування препаратом Мабтера[®]. Аналіз має включати як мінімум дослідження на HBsAg і HBcAb, а також може бути доповнений іншими відповідними показниками згідно з місцевими рекомендаціями. Препарат Мабтера[®] не слід застосовувати пацієнтам з активним гепатитом В. Пацієнтам з позитивними результатами серологічних досліджень на вірус гепатиту В (HBsAg або HBcAb) перед початком лікування слід проконсультуватися зі спеціалістами щодо захворювань печінки. За такими пацієнтами слід спостерігати згідно з місцевими медичними стандартами з метою профілактики реактивації вірусу гепатиту В.

Під час постмаркетингового застосування препарату Мабтера[®] для внутрішньовенного введення при ХЛЛ надходили повідомлення про дуже рідкі випадки прогресуючої багатоголищевої лейкоенцефалопатії (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість пацієнтів отримували ритуксимаб у комбінації з хіміотерапією або в рамках програми трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Імунізація

Безпека імунізації живими вірусними вакцинами після терапії препаратом Мабтера[®] не вивчалась у пацієнтів з неходжкінською лімфомою (НХЛ) і ХЛЛ, тому вакцинація живими вірусними вакцинами не рекомендується. Пацієнтам, які отримували лікування препаратом Мабтера[®], можна застосовувати вакцини, що не містять живих вірусів. Проте при застосуванні неживих вакцин може знижуватись частота відповіді. В нерандомізованому дослідженні пацієнти з рецидивуючими низькодиференційованими НХЛ, які отримували препарат Мабтера[®] внутрішньовенно у вигляді монотерапії, при порівнянні зі здоровими добровольцями, які не отримували лікування, мали меншу частоту відповіді на вакцинацію правцевим анатоксином (16% проти 81%) та неоантигеном гемоціаніну лімфи равлика (Keyhole Limpet Haemocyanin, KLH) (4% проти 69% при оцінюванні

підвищеного більше ніж у 2 рази титру антитіл). У пацієнтів з ХЛЛ очікуються подібні результати, враховуючи подібність між цими захворюваннями, однак в клінічних дослідженнях це не вивчалось.

Середні титри антитіл проти панелі антигенів (*Streptococcus pneumoniae*, грип А, епідемічний паротит, краснуха, вітряна віспа), визначені до проведення терапії, зберігалися впродовж 6 місяців після лікування препаратом Мабтера®.

Реакції з боку шкіри

Повідомлялося про тяжкі реакції з боку шкіри (деякі з летальним наслідком), такі як токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) і синдром Стівенса–Джонсона (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні вказаних реакцій з боку шкіри із підозрою на зв'язок із введенням препарату Мабтера® лікування слід відмінити назавжди.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності: потрапляння препарату у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Препарат не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» за наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування протизаплідних засобів чоловіками та жінками

Враховуючи тривалий час затримки ритуксимабу в організмі пацієнтів з В-клітинним виснаженням, жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування та впродовж 12 місяців після закінчення терапії препаратом Мабтера®.

Вагітність

Відомо, що імуноглобуліни IgG проходять через плацентарний бар'єр.

Після лікування матерів препаратом Мабтера® рівні В-клітин у новонароджених немовлят в клінічних дослідженнях не вивчалися. Достатні та належним чином контрольовані дані з досліджень за участю вагітних жінок відсутні, хоча надходили повідомлення про транзиторне В-клітинне виснаження та лімфоцитопенію у деяких немовлят, народжених матерями, які отримували препарат Мабтера® під час вагітності. Подібні ефекти спостерігалися в дослідженнях на тваринах. Із цих міркувань препарат Мабтера® не слід призначати вагітним жінкам, якщо тільки можлива користь не перевищує потенційний ризик.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється ритуксимаб з людським грудним молоком. Проте, оскільки материнський IgG екскретується в молоко людини, і ритуксимаб визначався у молоці лактуючих самок мавпи, жінкам не слід годувати груддю під час лікування препаратом Мабтера® та протягом 12 місяців після закінчення лікування препаратом Мабтера®.

Фертильність

В дослідженнях на тваринах не було виявлено негативного впливу ритуксимабу або рекомбінантної гіалуронідази людини (гНурН20) на репродуктивні органи.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу препарату Мабтера® на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводилося, хоча його фармакологічна дія та зареєстровані на цей час побічні реакції свідчать про відсутність або незначний вплив препарату Мабтера® на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Введення препарату Мабтера® слід проводити під ретельним наглядом досвідченого лікаря в умовах, де є можливість негайного проведення реанімаційних заходів у повному обсязі (див. розділ «Особливості застосування»).

Перед кожним введенням препарату Мабтера® необхідно проводити премедикацію, що складається з антипіретику та антигістамінного засобу, наприклад, парацетамолу і дифенгідраміну.

Слід розглянути питання про премедикацію глюкокортикоїдами у випадку, якщо препарат Мабтера® не застосовується у комбінації з хіміотерапією, до складу якої входить глюкокортикоїд.

Дозування

Рекомендована доза препарату Мабтера® для підшкірного введення дорослим пацієнтам становить 1600 мг (фіксована доза), незалежно від площі поверхні тіла пацієнта.

Перед початком лікування препаратом Мабтера® для підшкірного введення всі пацієнти повинні отримати повну дозу препарату Мабтера® для внутрішньовенного введення (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо пацієнти не змогли отримати одну повну дозу внутрішньовенної інфузії препарату Мабтера® до переведення на лікування препаратом Мабтера® для підшкірного введення, їм слід продовжити наступний цикл препарату Мабтера® для внутрішньовенного введення до моменту отримання повної внутрішньовенної дози. Таким чином, переведення пацієнтів на застосування препарату Мабтера® для підшкірного введення можливе лише на момент введення 2-го або наступних циклів лікування.

Важливо перевірити етикетку препарату, щоб впевнитися, що застосовується відповідна форма випуску (внутрішньовенна чи підшкірна), а доза вводиться пацієнту згідно з призначенням.

Препарат Мабтера® для підшкірного введення не призначений для внутрішньовенного введення і його слід вводити лише у вигляді підшкірної ін'єкції. Доза 1600 мг призначена для підшкірного застосування лише при ХЛЛ.

Пацієнтам з ХЛЛ рекомендується провести профілактику за 48 годин до початку терапії із застосуванням адекватної гідратації та призначенням засобів, які зменшують рівень сечової кислоти, з метою зниження ризику синдрому лізису пухлини. Для пацієнтів з ХЛЛ при кількості лімфоцитів більше $25 \times 10^9/\text{л}$ рекомендується застосування преднізону/преднізолону у дозі 100 мг внутрішньовенно незадовго перед інфузією препарату Мабтера® з метою зменшення частоти і тяжкості гострих інфузійних реакцій та/або синдрому вивільнення цитокінів.

Рекомендована доза препарату Мабтера® у комбінації з хіміотерапією для раніше нелікованих пацієнтів і пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним хронічним лімфолейкозом становить 375 мг/м² поверхні тіла препарату Мабтера® для внутрішньовенного введення – вводиться в 0-й день першого циклу лікування з наступним введенням препарату Мабтера® для підшкірного введення у фіксованій дозі 1600 мг на цикл вводиться в 1-й день кожного наступного циклу (всього протягом 6 циклів). Хіміотерапію слід проводити після введення препарату Мабтера®.

Корекція дозування під час лікування

Зменшення дози препарату Мабтера® не рекомендується. Якщо препарат Мабтера® застосовується у комбінації з хіміотерапією, слід зменшити стандартні дози лікарських засобів, що застосовуються для хіміотерапії (див. розділ «Побічні реакції»).

Особливі популяції

Діти

Безпека та ефективність застосування препарату Мабтера® дітям віком до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

Пацієнти похилого віку

Корекція дози при застосуванні пацієнтам похилого віку (віком > 65 років) не потрібна.

Спосіб введення

Підшкірні ін'єкції

Підшкірну форму випуску препарату Мабтера® 1600 мг слід вводити лише у вигляді підшкірної ін'єкції тривалістю близько 7 хвилин. Голку для підшкірного введення слід приєднати до шприца безпосередньо перед введенням з метою уникнення забруднення голки.

Ін'єкцію препарату Мабтера® для підшкірного введення слід виконувати підшкірно в червну стінку. Не можна вводити препарат у забиті місця та у ділянки шкіри з почервонінням, болісністю, затвердінням, невусами або шрамами.

Немає жодних даних щодо проведення ін'єкцій в інші ділянки тіла, тому ін'єкції слід проводити лише у червну стінку.

Під час курсу лікування препаратом Мабтера® для підшкірного введення інші лікарські засоби для підшкірного застосування слід вводити переважно в інші ділянки.

У випадку переривання ін'єкції, її можна продовжити в тому ж самому місці або в іншому місці, якщо це можливо.

Введення внутрішньовенної інфузії

Щодо дозування та способу введення слід звернутись до інструкції для медичного застосування препарату Мабтера[®], концентрат для приготування розчину для інфузій, 100 мг і 500 мг.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Мабтера[®] дітям віком до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Досвід застосування препарату Мабтера[®] у дозах, вищих за схвалені для внутрішньовенного введення, у клінічних дослідженнях за участю людей обмежений. На цей час найвища внутрішньовенна доза препарату Мабтера[®], що була досліджена у людини, становить 5000 мг (2250 мг/м²), яку було застосовано в клінічному дослідженні зі збільшенням дози пацієнтам із ХЛЛ. Додаткових сигналів стосовно безпеки виявлено не було.

У разі передозування слід негайно перервати інфузію та ретельно спостерігати за станом пацієнта. Трьом пацієнтам в дослідженні препарату Мабтера[®] для підшкірного введення при ХЛЛ SABRINA (BO22334) ненавмисно було введено максимально до 2780 мг ритуксимабу для підшкірного введення внутрішньовенно без виникнення небажаних ефектів. У випадку передозування або помилки у застосуванні препарату Мабтера[®] слід ретельно спостерігати за пацієнтами.

В ході післяреєстраційного спостереження надійшли повідомлення про 5 випадків передозування препаратом Мабтера[®]. В 3 випадках про побічні явища не повідомлялося. Двома побічними явищами, про які йшлося у повідомленнях, були грипоподібні симптоми при дозі ритуксимабу 1,8 г і дихальна недостатність з летальним наслідком при дозі ритуксимабу 2 г.

Побічні реакції.

Інформація, вказана в цьому розділі, стосується застосування препарату Мабтера[®] в онкології. Щодо аутоімунних захворювань, дивитися інструкцію для медичного застосування препарату Мабтера[®] для внутрішньовенного введення.

Резюме профілю з безпеки

Під час програми розробки профіль безпеки підшкірної форми випуску препарату Мабтера[®] був порівняним з таким для внутрішньовенної форми випуску, за винятком місцевих шкірних реакцій. Місцеві шкірні реакції, включаючи реакції в місці ін'єкції, були дуже поширеними у пацієнтів, які отримували підшкірну форму випуску препарату Мабтера[®]. У дослідженні 3-ї фази SABRINA (BO22334) за участю пацієнтів з НХЛ локальні шкірні реакції спостерігалися не більше як у 20% пацієнтів, які отримували препарат Мабтера[®] для підшкірного введення. Найпоширенішими місцевими шкірними реакціями в групі застосування препарату Мабтера[®] для підшкірного введення були еритема у місці ін'єкції (13%), біль у місці ін'єкції (7%), і набряк у місці ін'єкції (4%). Явища, які спостерігалися після підшкірного введення, були легкого або помірного ступеня тяжкості, за винятком одного пацієнта, у якого спостерігалася локальна шкірна реакція 3-го ступеня тяжкості (висипання в місці ін'єкції) після першого підшкірного введення препарату Мабтера[®] (цикл 2). Місцеві шкірні реакції будь-якого ступеня тяжкості в групі застосування препарату Мабтера[®] для підшкірного введення були найбільш поширеними під час першого циклу застосування препарату Мабтера[®] для підшкірного введення (цикл 2) і далі при другому введенні, а під час наступних ін'єкцій частота зменшувалася. Подібні явища спостерігалися в дослідженні ХЛЛ SAWYER (BO25341), і про них повідомлялося у до 42% пацієнтів в групі застосування препарату Мабтера[®] для підшкірного введення. Найпоширенішими місцевими шкірними реакціями були еритема у місці ін'єкції (26%), біль у місці ін'єкції (16%), і набряк в місці ін'єкції (5%). У 2 пацієнтів в дослідженні SAWYER спостерігалися місцеві шкірні реакції 3-го ступеня тяжкості (еритема у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції та набряк у місці ін'єкції).

Побічні реакції, про які повідомлялося при застосуванні підшкірної форми випуску препарату Мабтера[®]

Ризик розвитку гострих реакцій, асоційованих із застосуванням підшкірної форми випуску препарату Мабтера[®], оцінювався в трьох клінічних дослідженнях: SparkThera та SABRINA (2 дослідження у пацієнтів з НХЛ) і в дослідженні SAWYER (у пацієнтів з ХЛЛ).

В дослідженні SABRINA тяжкі реакції, пов'язані із введенням (≥ 3 ступеня тяжкості), спостерігалися у двох пацієнтів (2%) після введення підшкірної форми випуску препарату Мабтера®. Це були реакції 3-го ступеня тяжкості: висипання у місці ін'єкції та сухість у роті.

В дослідженні SparkThera не повідомлялося про тяжкі реакції, пов'язані із введенням.

У дослідженні SAWYER (BO25341) після підшкірного введення препарату Мабтера® спостерігалися тяжкі реакції, пов'язані із введенням (≥ 3 ступеня тяжкості), у 4 пацієнтів (5%): тромбоцитопенія 4-го ступеня тяжкості та тривожний розлад, еритема в місці ін'єкції та кропив'янка 3-го ступеня тяжкості.

Побічні реакції, про які повідомлялося при застосуванні внутрішньовенної форми випуску препарату Мабтера®

Пацієнти з неходжкінськими лімфомами і хронічним лімфолейкозом

Загальний профіль безпеки застосування препарату Мабтера® при неходжкінській лімфомі та ХЛЛ визначено на основі даних щодо пацієнтів, які брали участь в клінічних дослідженнях, та даних післяреєстраційного спостереження. Ці пацієнти отримували лікування препаратом Мабтера® або у вигляді монотерапії (з метою індукційного лікування чи підтримуючого лікування після індукційного лікування), або у комбінації з хіміотерапією.

Найбільш частими побічними реакціями (ПР) у пацієнтів, які отримували препарат Мабтера®, були пов'язані з інфузією реакції, що розвивалися у більшості пацієнтів під час першої інфузії. Частота виникнення пов'язаних з інфузією симптомів істотно зменшується при наступних інфузіях і становить менше 1% після отримання восьмої дози препарату Мабтера®.

Інфекційні явища (переважно бактеріальної та вірусної природи) спостерігалися приблизно у 30–55% пацієнтів з НХЛ під час клінічних досліджень та у 30–50% пацієнтів з ХЛЛ під час клінічних досліджень.

Найчастішими серйозними побічними реакціями, які спостерігалися або про які повідомлялося, були:

- реакції, пов'язані з інфузією, у тому числі синдром вивільнення цитокінів, синдром лізису пухлини (див. розділ «Особливості застосування»);
- інфекції (див. розділ «Особливості застосування»);
- порушення з боку серцево-судинної системи (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші серйозні побічні реакції, про які повідомлялося, включають реактивацію гепатиту В та прогресивну багатоголищеву лейкоенцефалопатію (ПБЛ) (див. розділ «Особливості застосування»).

Частоту побічних реакцій, про які повідомляли під час монотерапії препаратом Мабтера® або при комбінованому лікуванні з хіміотерапією, наведено у Таблиці 1. У межах кожної групи за частотою побічні реакції представлені у порядку зменшення серйозності. Частоту визначено як: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) і частота невідома (не може бути розрахована на основі наявних даних).

Побічні реакції, ідентифіковані тільки протягом післяреєстраційного спостереження, частота яких не може бути розрахована, віднесені до категорії «частота невідома».

Таблиця 1. Побічні реакції, про які повідомляли під час клінічних досліджень або післяреєстраційного спостереження у пацієнтів з НХЛ та ХЛЛ, які отримували лікування препаратом Мабтера® у вигляді монотерапії/підтримуючої терапії або у комбінації з хіміотерапією

| Клас Система органів | Дуже часто | Часто | Нечасто | Рідко | Дуже рідко | Невідомо |
|----------------------|---|--|---------|--|------------|----------|
| Інфекції та інвазії | бактеріальні інфекції, вірусні інфекції, + бронхіт | сепсис, + пневмонія, + фебрильна інфекція, + оперізуючий лишай, + інфекція дихальних шляхів, грибкові інфекції, | | серйозна вірусна інфекція ² | | |

| | | | | | | |
|--|---|---|---|--|--|--|
| | | інфекції невідомої етіології, +гострий бронхіт, +синусит, гепатит В ¹ | | | | |
| Порушення з боку крові та лімфатичної системи | нейтропенія, лейкопенія, +фебрильна нейтропенія, +тромбоцитопенія | анемія, +панцитопенія, +гранулоцитопенія | порушення коагуляції, апластична анемія, гемолітична анемія, лімфаденопатія | | транзиторне підвищення рівнів IgM в сироватці крові ³ | пізня нейтропенія ³ |
| Порушення з боку імунної системи | пов'язані з інфузією реакції ⁴ , ангіоневротичний набряк | гіперчутливість | | анафілаксія | синдром лізису пухлини, синдром вивільнення цитокінів ⁴ , сироваткова хвороба | гостра оборотна тромбоцитопенія ⁴ пов'язана з інфузією |
| Порушення обміну речовин і харчування | | гіперглікемія, зменшення маси тіла, периферичний набряк, набряк обличчя, підвищення рівня ЛДГ, гіпокальціємія | | | | |
| Психічні порушення | | | депресія, нервозність | | | |
| Порушення з боку нервової системи | | парестезія, гіпестезія, збудженість, безсоння, розширення судин, запаморочення, тривожність | дисгевзія | | периферична нейропатія, параліч лицевого нерва ⁵ | нейропатія черепно-мозкових нервів, втрата інших чуттів ⁵ |
| Порушення з боку органів зору | | порушення сльозотворення, кон'юнктивіт | | | тяжка втрата зору ⁵ | |
| Порушення з боку органів слуху та рівноваги | | шум у вухах, біль у вухах | | | | втрата слуху ⁵ |
| Порушення з боку серця | | +інфаркт міокарда ^{4 і 6} , аритмія, +фібриляція передсердь, тахікардія, +порушення з боку серця | +лівошлуночкова недостатність, +надшлуночкова тахікардія, +шлуночкова тахікардія, +стенокардія, +ішемія міокарда, брадикардія | тяжкі порушення з боку серця ^{4 і 6} | серцева недостатність ^{4 і 6} | |
| Порушення з боку судинної системи | | артеріальна гіпертензія, ортостатична гіпотензія, артеріальна гіпотензія | | | васкуліт (переважно шкірний), лейкоцитокластний васкуліт | |
| Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення | | бронхоспазм ⁴ , хвороба органів дихання, біль в грудній клітці, | бронхіальна астма, облітеруючий бронхіоліт, | інтерстиціальне захворювання легень ⁷ | дихальна недостатність ⁴ | легеневі інфільтрати |

| | | | | | | |
|--|--|---|-------------------------------|--|---|--|
| | | задишка, посилення кашлю, риніт | хвороба легень, гіпоксія | | | |
| Порушення з боку травної системи | нудота | блювання, діарея, біль в животі, дисфагія, стоматит, запор, диспепсія, анорексія, подразнення слизової оболонки горла | здуття живота | | шлунково-кишкова перфорація ⁷ | |
| Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини | свербіж, висип, +алопеція | кропив'янка, пітливість, нічне потіння, +порушення з боку шкіри | | | тяжкі бульозні шкірні реакції, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла) ⁷ | |
| Порушення з боку кістково-м'язової системи, сполучної та кісткової тканини | | підвищений тонус м'язів, міалгія, артралгія, біль в спині, біль в шиї, біль | | | | |
| Порушення з боку нирок і сечовидільної системи | | | | | ниркова недостатність ⁴ | |
| Загальні порушення та ускладнення в місці введення препарату | гарячка, озноб, астенія, головний біль | біль в пухлині, припливи, загальне нездужання, грипоподібний синдром, +втомлюваність, +тремтіння, +поліорганна недостатність ⁴ | біль в місці введення інфузії | | | |
| Дослідження | зниження рівнів IgG | | | | | |

Для кожного терміну показник частоти виникнення розраховувався на основі реакцій усіх ступенів тяжкості (від легкої до тяжкої), за винятком побічних реакцій, позначених «+», показник частоти виникнення яких розраховувався на основі лише тяжких реакцій (≥ 3 ступеня тяжкості за загальними критеріями токсичності Національного інституту раку (США)). Показано тільки найбільшу частоту, що спостерігалась в дослідженнях.

¹ В тому числі реактивація та первинні інфекції; частота при застосуванні режиму R-FC (флударабін і циклофосфамід) при рецидивуючому/рефрактерному ХЛЛ.

² Також див. розділ «Інфекції» нижче.

³ Також див. розділ «Побічні реакції з боку крові» нижче.

⁴ В рідких випадках повідомлялося про випадки з летальним наслідком.

⁵ Ознаки та симптоми нейропатії черепних нервів. Спостерігалися у різний час до декількох місяців після завершення терапії препаратом Мабтера®.

⁶ Спостерігалось переважно у пацієнтів з раніше перенесеними серцевими захворюваннями та/або після кардіотоксичної хіміотерапії, а також переважно асоціювалось з пов'язаними з інфузією реакціями.

⁷ В тому числі випадки з летальним наслідком.

Під час клінічних досліджень повідомлялося про нижченаведені небажані явища, при цьому їх частота була такою ж або нижчою в групі лікування препаратом Мабтера® порівняно з контрольними групами: токсичний вплив на кров, нейтропенічна інфекція, інфекція сечовидільних шляхів, порушення зору, гіпертермія.

Під час клінічних досліджень більше ніж у 50 % пацієнтів були зареєстровані ознаки та симптоми реакцій, пов'язаних з інфузією, які спостерігалися переважно під час першої інфузії, зазвичай впродовж перших 1-2 годин. Ці симптоми в більшості випадків поєднувалися з гарячкою, ознобом та тремтінням. Інші симптоми включали приливи, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, блювання, нудоту, кропив'янку/висипання, втомлюваність, головний біль, подразнення слизової оболонки горла, риніт, свербіж, біль, тахікардію, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, задишку, диспепсію, астенію та ознаки синдрому лізису пухлини. Тяжкі реакції, пов'язані з інфузією (такі як бронхоспазм, артеріальна гіпотензія), виникали у до 12 % пацієнтів. У деяких випадках повідомлялося про інфаркт міокарда, фібриляцію передсердь, набряк легень та гостру оборотну тромбоцитопенію. Загострення вже наявних серцевих захворювань, таких як стенокардія, застійна серцева недостатність, або тяжкі порушення з боку серця (серцева недостатність, інфаркт міокарда, фібриляція передсердь), набряк легень, поліорганна недостатність, синдром лізису пухлини, синдром вивільнення цитокінів, ниркова недостатність та дихальна недостатність спостерігалися із нижчою частотою або частота була невідома. Частота появи симптомів, пов'язаних з інфузією, істотно зменшувалась при наступних внутрішньовенних інфузіях і становила < 1 % пацієнтів до моменту восьмого циклу лікування, до складу якого входило лікування препаратом Мабтера®.

Опис окремих побічних реакцій

Інфекції

Препарат Мабтера® індукує В-клітинне виснаження приблизно у 70 – 80 % пацієнтів, але тільки у меншості пацієнтів застосування препарату супроводжувалося зниженням рівня імуноглобулінів у сироватці крові.

Випадки локалізованої кандидозної інфекції, а також випадки оперізуючого лишая спостерігалися з вищою частотою в групах пацієнтів, які у ході рандомізованих досліджень отримували препарат Мабтера®. Тяжкі інфекції спостерігали приблизно у 4 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мабтера® у вигляді монотерапії. Більш висока частота інфекцій в цілому, у тому числі інфекцій 3 або 4 ступеня, спостерігалася на фоні підтримуючого лікування препаратом Мабтера® протягом 2 років порівняно із групою спостереження. Не було відзначено кумулятивної токсичності стосовно інфекцій, зареєстрованих протягом дворічного періоду лікування. Крім того, при лікуванні препаратом Мабтера® повідомлялося про інші серйозні вірусні інфекції – першу появу, реактивацію або загострення, у деяких випадках – з летальним наслідком. Більшість пацієнтів отримували препарат Мабтера® у комбінації з хіміотерапією або в рамках програми трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Прикладами таких серйозних вірусних інфекцій є інфекції, спричинені вірусами герпесу (цитомегаловірус, вірус вітряної віспи та вірус простого герпесу), вірусом Джона Канінгема (JC) (прогресуюча багатоголищева лейкоенцефалопатія (ПБЛ) та вірусом гепатиту С. Випадки ПБЛ з летальним наслідком, що виникали після прогресування захворювання та повторного лікування, також спостерігалися під час клінічних досліджень. Надходили повідомлення про випадки реактивації гепатиту В, більшість з яких спостерігалася у пацієнтів, які отримували препарат Мабтера® у комбінації з цитотоксичною хіміотерапією. У пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ХЛЛ частота вірусного гепатиту В 3/4 ступенів (реактивація та первинна інфекція) становила 2 % при лікуванні за схемою R-FC (ритуксимаб, флударабін, циклофосфамід) порівняно з 0 % при лікуванні за схемою FC (флударабін, циклофосфамід). Прогресування саркоми Капоші спостерігалася у пацієнтів з вже наявною саркомою Капоші, які отримували препарат Мабтера®. Вказані випадки спостерігалися при застосуванні препарату за незареєстрованими показаннями, а більшість пацієнтів були ВІЛ-позитивними.

Побічні реакції з боку крові

У клінічних дослідженнях монотерапії препаратом Мабтера®, що вводився протягом 4 тижнів, відхилення в аналізі крові спостерігалися у меншій кількості пацієнтів і зазвичай були легкими та мали оборотний характер. Тяжка (ступеня 3/4) нейтропенія спостерігалася у 4,2 % пацієнтів, анемія – у 1,1 %, а тромбоцитопенія – у 1,7 % пацієнтів. Під час підтримуючого лікування препаратом Мабтера® протягом лікування тривалістю до 2 років про лейкопенію (5 % проти 2 %, ступінь 3/4) та нейтропенію (10 % проти 4 %, ступінь 3/4) повідомляли частіше, ніж в групі спостереження. Частота тромбоцитопенії була низькою (< 1 %, ступінь 3/4) і не відрізнялася між групами лікування.

У дослідженнях під час курсу лікування препаратом Мабтера® у комбінації з хіміотерапією лейкопенія ступеня 3/4 (R-СНОР (ритуксимаб-циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин, преднізолон) 88 % порівняно з СНОР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин, преднізолон) 79 %; R-FC 23 % порівняно з FC 12 %), нейтропенія ступеня 3/4 (R-CVP (ритуксимаб-циклофосфамід, вінкрисин, преднізолон) 24 % порівняно з CVP (циклофосфамід, вінкрисин, преднізолон) 14 %; R-СНОР 97 % порівняно з СНОР 88 %; R-FC 30 % порівняно з FC 19% при раніше нелікованому ХЛЛ), панцитопенія ступеня 3/4 (R-FC 3 % порівняно з FC 1 % при раніше нелікованому ХЛЛ) зазвичай спостерігалися з вищою частотою порівняно із застосуванням тільки хіміотерапії. Проте вища частота нейтропенії у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мабтера® з хіміотерапією, не асоціювалася з вищою частотою розвитку інфекцій та інвазій порівняно з пацієнтами, які отримували тільки хіміотерапію. В дослідженнях застосування препарату Мабтера® для внутрішньовенного введення раніше нелікованим пацієнтам з ХЛЛ і пацієнтам з рецидивуючим/рефрактерним ХЛЛ було встановлено, що у 25 % пацієнтів, які отримували схему лікування R-FC, нейтропенія була тривалою (тобто число нейтрофілів залишалось нижче 1×10^9 /л в період з 24-го по 42-й день після введення останньої дози) або розвивалася пізно (тобто число нейтрофілів нижче 1×10^9 /л після 42-го дня після введення останньої дози у пацієнтів без тривалої нейтропенії в анамнезі або у яких відбулося відновлення числа нейтрофілів до 42-го дня) після лікування препаратом Мабтера® у комбінації зі схемою FC. Немає повідомлень про відмінності стосовно частоти виникнення анемії. Повідомлялося про окремі випадки пізньої нейтропенії, що розвивалася більше ніж через 4 тижні після останньої інфузії препарату Мабтера®. У дослідженні препарату як лікування першої лінії при ХЛЛ у пацієнтів зі стадією С за Бінетом [Binet] більша частота побічних реакцій спостерігалася у групі лікування за схемою R-FC, ніж в групі лікування за схемою FC (R-FC 83 % проти FC 71 %). У дослідженні при рецидивуючому/рефрактерному ХЛЛ тромбоцитопенія 3/4 ступеня спостерігалася у 11% пацієнтів у групі лікування за схемою R-FC порівняно з 9% пацієнтів в групі FC.

У дослідженнях препарату Мабтера® за участю пацієнтів з макроглобулінемією Вальденстрема спостерігалось транзиторне підвищення рівнів IgM в сироватці крові після початку лікування, що може асоціюватися з підвищенням в'язкості крові та супутніми симптомами. Транзиторне підвищення рівня IgM зазвичай поверталось принаймні до початкового рівня протягом 4 місяців.

Побічні реакції з боку серцево-судинної системи

Реакції з боку серцево-судинної системи під час клінічних досліджень монотерапії препаратом Мабтера® спостерігалися у 18,8% пацієнтів, при цьому найчастіше в повідомленнях йшлося про явища артеріальної гіпотензії та артеріальної гіпертензії. Повідомлялося про випадки аритмії 3 або 4 ступенів тяжкості (в тому числі шлуночкова та надшлуночкова тахікардія) і стенокардії під час інфузії. На фоні підтримуючого лікування частота порушень з боку серця 3/4 ступеня була порівнянною у пацієнтів, які отримували препарат Мабтера®, та в групі спостереження. Серйозні побічні реакції з боку серця (включаючи фібриляцію передсердь, інфаркт міокарда, лівошлуночкову недостатність, ішемію міокарда) спостерігалися у 3 % пацієнтів, які отримували препарат Мабтера®, порівняно з частотою < 1 % в групі спостереження. У дослідженнях застосування препарату Мабтера® у комбінації з хіміотерапією частота серцевої аритмії 3 та 4 ступенів тяжкості, переважно надшлуночкової аритмії, наприклад, тахікардії та миготіння/тріпотіння передсердь, була вищою в групі лікування за схемою R-СНОР (14 пацієнтів, 6,9 %) порівняно з групою лікування за схемою СНОР (3 пацієнти, 1,5 %). Усі ці аритмії розвивалися або під час інфузії препарату Мабтера®, або асоціювалися із провокуючими станами, такими як гарячка, інфекція, гострий інфаркт міокарда або вже наявні захворювання дихальної та серцево-судинної систем. Відмінностей між групами лікування за схемами R-СНОР та СНОР щодо частоти явищ з боку серця 3 і 4 ступенів тяжкості, в тому числі серцевої недостатності, захворювань міокарда та проявів ішемічної хвороби серця, не спостерігалось. При ХЛЛ загальна частота порушень з боку серця 3 чи 4 ступенів була низькою як у дослідженні препарату для лікування першої лінії (4 % у разі застосування схеми лікування R-FC, 3 % для схеми лікування FC), так і в дослідженні при рецидивуючому/рефрактерному захворюванні (4 % у разі застосування схеми лікування R-FC, 4 % для схеми лікування FC).

Органи дихання

Повідомлялося про випадки інтерстиціального захворювання легень, деякі з летальним наслідком.

Неврологічні порушення

Під час лікування (початкова фаза лікування в складі терапії за схемою R-СНОР не більше 8 циклів) у 4 пацієнтів (2 %), з факторами ризику серцево-судинних захворювань, які отримували лікування за схемою R-СНОР, на фоні першого циклу лікування розвинулися гострі розлади мозкового кровообігу тромбоемболічного характеру. Відмінностей між групами лікування щодо частоти інших тромбоемболічних явищ не було. Для порівняння: у 3 пацієнтів (1,5 %) в групі лікування за схемою СНОР спостерігалися цереброваскулярні явища, що розвинулися під час періоду подальшого спостереження. При ХЛЛ загальна частота порушень з боку нервової системи 3 чи 4 ступенів була низькою як в дослідженні першої лінії (4 % для схеми лікування R-FC, 4 % для схеми лікування FC), так і в дослідженнях при рецидивуючому/рефрактерному захворюванні (3 % для схеми лікування R-FC, 3 % для схеми лікування FC).

Повідомлялося про синдром оборотної задньої енцефалопатії/синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії. Ознаки та симптоми включали порушення зору, головний біль, епілепсію та зміни психічного стану, що супроводжувалися або не супроводжувалися артеріальною гіпертензією. Діагноз синдрому оборотної задньої енцефалопатії/синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії потребує підтвердження за допомогою томографії головного мозку. У випадках, про які повідомлялось, були присутні фактори ризику розвитку синдрому оборотної задньої енцефалопатії/синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії, в тому числі основне захворювання пацієнта, артеріальна гіпертензія, імуносупресивна терапія та/або хіміотерапія.

Порушення з боку травної системи

У деяких випадках у пацієнтів, які отримували препарат Мабтера® для лікування неходжкінської лімфоми (НХЛ), спостерігалася перфорація шлунково-кишкового тракту, іноді летальна. У більшості таких випадків препарат Мабтера® застосовували разом з хіміотерапією.

Рівні IgG

У клінічному дослідженні, в якому оцінювали підтримуюче лікування препаратом Мабтера® при рецидивуючій/рефрактерній фолікулярній лімфомі, медіана рівнів IgG знаходилася нижче нижньої межі норми (НМН) (< 7 г/л) після індукційного лікування як в групі спостереження, так і в групі лікування препаратом Мабтера®. У групі спостереження медіана рівня IgG надалі зростала, досягаючи значення вище НМН, але залишалася незмінною в групі лікування препаратом Мабтера®. Частка пацієнтів з рівнями IgG, нижчими за НМН, становила близько 60 % у групі застосування препарату Мабтера® впродовж 2 років лікування, тоді як в групі спостереження відзначено її зменшення (36 % після 2 років).

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

Дуже рідко повідомлялося про випадки токсичного епідермального некролізу (синдром Лайєлла) і синдрому Стивенса–Джонсона, деякі з них були з летальним наслідком.

Субпопуляції пацієнтів: монотерапія препаратом Мабтера®

Пацієнти літнього віку (≥65 років).

Частота побічних реакцій усіх ступенів тяжкості та побічних реакцій ступеня 3/4 у пацієнтів літнього віку була близькою до частоти у молодших пацієнтів (< 65 років).

Масивна лімфаденопатія.

У пацієнтів з масивною лімфаденопатією частота побічних реакцій 3/4 ступеня була вищою порівняно з такою у пацієнтів без масивної лімфаденопатії (25,6% проти 15,4%). Частота побічних реакцій усіх ступенів була подібною в обох групах пацієнтів.

Повторне лікування.

Частка пацієнтів, які повідомили про побічні реакції при повторному лікуванні з додатковими курсами застосування препарату Мабтера®, була близькою до частки пацієнтів, які повідомили про побічні реакції під час первинного лікування (побічні реакції усіх ступенів та 3/4 ступеня).

Субпопуляції пацієнтів: комбінована терапія препаратом Мабтера®

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Частота побічних явищ 3/4 ступеня з боку крові та лімфатичної системи при раніше нелікованому або рецидивуючому/рефрактерному ХЛЛ була вищою у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами (< 65 років).

Термін придатності.

2 роки 6 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморозувати.

Несумісність.

Несумісності між препаратом Мабтера® для підшкірного введення та матеріалом для шприца із поліпропілену/полікарбонату або переносками та голками для ін'єкцій з нержавіючої сталі і поліетиленовими конусоподібними Люер-пробками не спостерігалось.

Упаковка.

По 1600 мг/13,4 мл у флаконі. По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

4303, Кайсераугст, Швейцарія

Дата останнього перегляду.