

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
від 19.10.2016 № 1091
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14231/02/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
МАБТЕРА[®]
(MAVTHERA[®])

Склад:

діюча речовина: ритуксимаб;

1 мл препарату містить 10 мг ритуксимабу; 1 флакон (10 мг) містить 100 мг ритуксимабу;

1 флакон (50 мг) містить 500 мг ритуксимабу;

допоміжні речовини: натрію цитрат, дигідрат; полісорбат 80; натрію хлорид; вода для ін'єкцій;
кислота хлористоводнева або натрію гідроксид (до рН 6,5)

або

натрію цитрат, дигідрат; кислота лимонна безводна; полісорбат 80; натрію хлорид; вода для ін'єкцій; кислота хлористоводнева або натрію гідроксид (до рН 6,5)

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: рідина від прозорої до опалесцюючої, від безбарвного до блідо-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла.

Код АТХ L01X C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ритуксимаб – це генно-інженерні химеричні моноклональні антитіла миші/людини, які є глікозильованим імуноглобуліном із послідовностями з постійного домена IgG1 людини і легких і важких ланцюгів змінних доменів миші. Антитіла виробляються культурою суспензії клітин ссавців (яєчниками китайського хом'яка) і очищаються за допомогою афінної хроматографії й іонообміну із застосуванням особливих процедур інактивації і видалення вірусів. Ритуксимаб специфічно зв'язується з трансмембранним антигеном CD20, неглікозильованим фосфопротейном, розташованим на пре-В-лімфоцитах і зрілих лімфоцитах. Цей антиген експресується більш ніж у 95 % усіх В-клітин неходжкінських лімфом.

CD20 розташований на нормальних і злоякісних В-клітинах, але відсутній на стовбурових гемопоетичних клітинах, про-В-клітинах, здорових плазматичних клітинах та здорових клітинах інших тканин. Після зв'язування з антитілом CD20 не інтерналізується і не видаляється із клітинної мембрани в навколишнє середовище. CD20 не циркулює в плазмі у вигляді вільного антигену і тому не конкурує за зв'язування з антитілами.

Домен Fab ритуксимабу зв'язується з антигеном CD20 на В-лімфоцитах, а домен Fc ініціює імунологічні реакції, які викликають лізис В-клітин. Можливі механізми клітинного лізису включають комплементзалежну цитотоксичність (КЗЦ) внаслідок C1q зв'язування і антитілозалежну клітинну цитотоксичність (АЗКЦТ), опосередковану одним або кількома рецепторами Fc γ на поверхні гранулоцитів, макрофагів та НК-клітин. Також було продемонстровано, що зв'язування ритуксимабу з антигеном CD20 на В-лімфоцитах індукує

загибель клітин внаслідок апоптозу.

Число В-клітин у периферичній крові після першого введення препарату знижується до рівня нижче норми. У пацієнтів, яких лікували з приводу злоякісних захворювань крові, через 6 місяців кількість В-клітин починає відновлюватися, повертаючись до норми протягом 12 місяців після завершення терапії, однак в 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-го тижня, а ознаки поновлення популяції спостерігались у більшості пацієнтів до 40-го тижня незалежно від того, застосовувався препарат Мабтера[®] у вигляді монотерапії чи в комбінації з метотрексатом. У невеликого числа пацієнтів спостерігалось подовження тривалості зменшення числа периферичних В-клітин до 2 років або більше після введення останньої дози препарату Мабтера[®]. У пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом або мікроскопічним поліангіїтом число периферичних В-клітин у крові зменшилося до <10 клітин/мкл після двох інфузій препарату Мабтера[®] у дозі 375 мг/м² з частотою введення один раз на тиждень і залишалось на цьому рівні у більшості пацієнтів до 6 місяців. У більшості пацієнтів (81 %) спостерігались ознаки відновлення числа В-клітин, при цьому до 12-го місяця число В-клітин >10 клітин/мкл, до 18-го місяця – до 87 %.

Фармакокінетика.

Неходжкінська лімфома

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу у 298 пацієнтів з неходжкінською лімфою при одноразовому або багаторазовому введенні препарату Мабтера[®] у вигляді монотерапії або в комбінації з хіміотерапією за схемою лікування СНОР (циклофосамід, доксорубіцин, вінкрестин, преднізолон) (дози ритуксимабу становили від 100 до 500 мг/м²) неспецифічний кліренс (CL₁), специфічний кліренс (CL₂) (вірогідно, пов'язані з В-клітинами або пухлинним навантаженням) і центральний об'єм розподілу (V₁) становили 0,14 л/добу, 0,59 л/добу та 2,71 л відповідно. Медіана термінального періоду напіввиведення ритуксимабу становила 22 дні (від 6,1 до 52 днів). Початковий рівень CD19-позитивних клітин та розмір пухлинного вогнища впливають на CL₂ ритуксимабу у дозі 375 мг/м² внутрішньовенно один раз на тиждень протягом 4 тижнів (за даними щодо 161 пацієнта). Показник CL₂ був вищим у пацієнтів з більш високим рівнем CD19-позитивних клітин або більшим розміром пухлинного вогнища. Однак індивідуальна варіабельність CL₂ зберігається і після корекції розміру пухлинного вогнища і рівня CD19-позитивних клітин. Відносно невеликі зміни показника V₁ залежать від величини площі поверхні тіла (1,53–2,32 м²) і від хіміотерапії за схемою СНОР. Така варіабельність V₁ (27,1% та 19,0%) за рахунок коливання площі поверхні тіла (1,53–2,32 м²) та одночасної терапії за схемою лікування СНОР відповідно була відносно незначною. Впливу віку, статі та загального стану за ВООЗ на фармакокінетику ритуксимабу не відзначалось. Немає підстав очікувати істотного зменшення фармакокінетичних показників ритуксимабу в результаті корекції його дози з урахуванням будь-якої із досліджених коваріат.

Препарат Мабтера[®], введений у вигляді внутрішньовенної інфузії в дозі 375 мг/м² з тижневими інтервалами (загалом 4 дози) 203 пацієнтам з неходжкінською лімфою, які раніше не отримували препарат Мабтера[®], зумовлював середню C_{max} після четвертої інфузії, що складала 486 мкг/мл (діапазон від 77,5 до 996,6 мкг/мл). Ритуксимаб був виявлений у сироватці крові пацієнтів через 3-6 місяців після завершення останнього курсу лікування.

При введенні препарату Мабтера[®] в дозі 375 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії з тижневими інтервалами (загалом 8 доз) 37 пацієнтам з неходжкінською лімфою середня C_{max} зростала із кожною наступною інфузією, змінюючись із середнього значення 243 мкг/мл (діапазон від 16 до 582 мкг/мл) після першої інфузії до 550 мкг/мл (діапазон від 171 до 1177 мкг/мл) після восьмої інфузії.

Фармакокінетичний профіль препарату Мабтера[®] (6 інфузій по 375 мг/м²) у комбінації з 6

циклами хіміотерапії СНОР був практично таким же, як і при монотерапії.

Хронічний лімфолейкоз

Препарат Мабтера[®] застосовували у вигляді внутрішньовенної інфузії: перша доза циклу 375 мг/м² була підвищена до 500 мг/м² кожного циклу з 5 доз у комбінації з флударабіном і циклофосфамідом при хронічному лімфолейкозі. Середня максимальна концентрація (C_{\max}) ($N=15$) після п'ятої інфузії ритуксимабу у дозі 500 мг/м² становила 408 мкг/мл (діапазон 97-764 мкг/мл), середній термінальний період напіввиведення – 32 дні (від 14 до 62 днів).

Ревматоїдний артрит

Після двох внутрішньовенних інфузій препарату Мабтера[®] в дозі 1000 мг з двотижневою перервою середній термінальний період напіввиведення становив 20,8 дня (від 8,58 до 35,9 дня), середній системний кліренс – 0,23 л/добу (від 0,091 до 0,67 л/добу), а середній рівноважний об'єм розподілу – 4,61 л (від 1,7 до 7,51 л). За даними популяційного фармакокінетичного аналізу системний кліренс та період напіввиведення становили 0,26 л/добу та 20,4 дня відповідно. За даними популяційного фармакокінетичного аналізу площа поверхні тіла і стать були найбільш значущими коваріатами, що пояснювали індивідуальну варіабельність фармакокінетичних показників. Після корекції за площею поверхні тіла пацієнти чоловічої статі мали більший об'єм розподілу і кліренс, ніж пацієнти жіночої статі. Пов'язані зі статтю відмінності у фармакокінетичних показниках не мали клінічного значення, тому корекція дози не потрібна. Фармакокінетичні показники пацієнтів з ураженням функції печінки або нирок відсутні.

Фармакокінетика ритуксимабу оцінювалася після двох внутрішньовенних введень по 500 мг і 1000 мг у 1-й та на 15-й день у чотирьох дослідженнях. Фармакокінетика ритуксимабу була дозопропорційною в межах досліджуваного обмеженого діапазону дозування. Середнє значення C_{\max} ритуксимабу в сироватці крові після першої інфузії коливалося від 157 до 171 мкг/мл для 2 доз по 500 мг і від 298 до 341 мкг/мл для 2 доз по 1000 мг. Після другої інфузії середнє значення C_{\max} коливалося від 183 до 198 мкг/мл для 2 доз по 500 мг і від 355 до 404 мкг/мл для 2 доз по 1000 мг. Середній термінальний період напіввиведення коливався від 15 до 16 днів при введенні 2 доз по 500 мг і від 17 до 21 дня при введенні 2 доз по 1000 мг. Середнє значення C_{\max} було вищим на 16–19 % після другої інфузії порівняно з таким після першої інфузії для обох доз.

Фармакокінетика ритуксимабу оцінювалася після двох внутрішньовенних інфузій 2 доз по 500 мг та 2 доз по 1000 мг під час другого курсу лікування. Середнє значення C_{\max} ритуксимабу в сироватці крові після першої інфузії становило від 170 до 175 мкг/мл для 2 доз по 500 мг і від 317 до 370 мкг/мл для 2 доз по 1000 мг. C_{\max} після другої інфузії становила 207 мкг/мл для 2 доз по 500 мг і коливалася від 377 до 386 мкг/мл для 2 доз по 1000 мг. Середній термінальний період напіввиведення після другої інфузії другого курсу становив 19 днів для 2 доз по 500 мг і коливався від 21 до 22 днів для 2 доз по 1000 мг. Фармакокінетичні показники ритуксимабу були порівнянними протягом двох курсів лікування.

Фармакокінетичні показники в популяції пацієнтів, які неадекватно відповіли на терапію інгібіторами фактора некрозу пухлини, після застосування такої ж схеми лікування (2 інфузії по 1000 мг внутрішньовенно з інтервалом 2 тижні) були подібними із середньою C_{\max} у сироватці крові, що становила 369 мкг/мл, і середнім термінальним періодом напіввиведення 19,2 дня.

Гранулематоз з поліангіїтом і мікроскопічний поліангіїт

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних 197 пацієнтів із гранулематозом з поліангіїтом та мікроскопічним поліангіїтом, які одержали 4 дози препарату Мабтера[®] по 375 мг/м² щотижнево, встановив, що середній термінальний період напіввиведення становив 23 дні (діапазон 9–49 днів). Середній кліренс ритуксимабу та об'єм розподілу становили 0,313 л/добу (діапазон 0,116–0,726 л/добу) та 4,50 л (діапазон 2,25–7,39 л) відповідно. Фармакокінетичні показники ритуксимабу у цих пацієнтів є подібними до тих, що спостерігаються у пацієнтів з ревматоїдним артритом.

Клінічні характеристики.

Показання.

Мабтера® показана для дорослих у таких випадках:

Неходжкінські лімфоми

Монотерапія пацієнтів з фолікулярними лімфомами III–IV стадії, які є резистентними до хіміотерапії або знаходяться у стадії другого або подальших рецидивів після хіміотерапії.

Лікування CD20-позитивної дифузної В-великоклітинної неходжкінської лімфоми у комбінації з хіміотерапією за схемою СНОР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон).

Лікування раніше нелікованої фолікулярної лімфоми III–IV стадії в комбінації з хіміотерапією.

Підтримуюча терапія фолікулярних лімфом після отримання відповіді на індукційну терапію.

Хронічний лімфолейкоз

Лікування раніше нелікованого і рецидивуючого/рефрактерного хронічного лімфолейкозу у комбінації з хіміотерапією. Існують лише обмежені дані щодо ефективності та безпеки застосування пацієнтам, яких раніше лікували моноклональними антитілами, включаючи препарат Мабтера®, або пацієнтам, рефрактерним до попереднього лікування препаратом Мабтера® плюс хіміотерапія.

Ревматоїдний артрит

Лікування тяжкого ревматоїдного артриту (активна форма) у дорослих у комбінації з метотрексатом при неефективності або непереносимості лікування іншими хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами у тому числі лікування одним чи кількома інгібіторами фактора некрозу пухлини.

При застосуванні у комбінації з метотрексатом Мабтера® зменшує швидкість прогресування деструктивних змін у суглобах за рентгенологічними даними та покращує фізичну функцію.

Гранулематоз з поліангіїтом і мікроскопічний поліангіїт

Лікування тяжких форм активного гранулематозу з поліангіїтом (гранулематоз Вегенера) і мікроскопічного поліангіїту у комбінації з глюкокортикоїдами з метою індукції ремісії у дорослих пацієнтів.

Протипоказання.

Протипоказання для застосування при неходжкінській лімфомі та хронічному лімфолейкозі

Підвищена чутливість до діючої речовини або до мишачих білків чи до будь-якої іншої допоміжної речовини (див. розділ «Склад»).

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

Виражений імунодефіцит.

Протипоказання для застосування при ревматоїдному артриті, гранулематозі з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом

Підвищена чутливість до діючої речовини або до мишачих білків чи до будь-якої іншої допоміжної речовини (див. розділ «Склад»).

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

Виражений імунодефіцит.

Тяжка серцева недостатність (IV функціональний клас за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів [NYHA]) або тяжкі декомпенсовані захворювання серця (див. розділ «Особливості застосування» стосовно інших серцево-судинних захворювань).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дані про взаємодії препарату Мабтера® з іншими лікарськими засобами на цей час обмежені. У пацієнтів з хронічним лімфолейкозом одночасне застосування з ритуксимабом не впливало на фармакокінетику флударабіну або циклофосфаміду. Також не спостерігалось очевидного впливу флударабіну і циклофосфаміду на фармакокінетику препарату Мабтера®.

Одночасне застосування з метотрексатом у хворих на ревматоїдний артрит не впливає на фармакокінетику препарату Мабтера®.

У пацієнтів з титрами людських антимишачих антитіл чи людських антихимеричних антитіл (ЛАМА/ЛАХА) можуть виникати алергічні реакції або реакції гіперчутливості при введенні інших моноклональних антитіл з метою діагностики або лікування.

Серед пацієнтів з ревматоїдним артритом 283 пацієнти отримували послідовну терапію із застосуванням біологічних хворобо-модифікуючих протиревматичних препаратів, після лікування препаратом Мабтера®. Частота випадків клінічно значущих інфекцій на фоні лікування препаратом Мабтера® у цих пацієнтів становила 6,01 на 100 пацієнто-років порівняно з 4,97 на 100 пацієнто-років після лікування біологічними хворобо-модифікуючими протиревматичними препаратами.

Особливості застосування.

Для покращення відстежування біологічних лікарських засобів торгова назва та номер серії введеного препарату повинна бути чітко задокументована (або зазначена) в медичній документації пацієнта.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)

Усім пацієнтам, які приймають препарат Мабтера® з приводу ревматоїдного артриту, грануломатозу з поліангіїтом і мікроскопічного поліангіїту при кожній інфузії необхідно видавати попереджувальні картки для пацієнтів. Попереджувальні картки містять важливу для пацієнтів інформацію з безпеки стосовно можливого ризику розвитку інфекцій, в тому числі прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії.

Після застосування препарату Мабтера® дуже рідко реєструвалися випадки ПМЛ з летальним наслідком.

Пацієнтів необхідно регулярно оглядати щодо будь-яких нових чи посилення існуючих неврологічних симптомів, що можуть свідчити про ПМЛ. При підозрі на ПМЛ слід призупинити лікування до виключення діагнозу ПМЛ. Клініцистам слід обстежувати пацієнта, щоб визначити, чи вказують симптоми на неврологічну дисфункцію, і якщо так – то чи можуть ці симптоми вказувати на ПМЛ. Консультацію невролога слід розглядати як показану з клінічної точки зору.

Якщо є якісь сумніви, слід розглянути можливість призначення додаткового обстеження, включаючи МРТ-сканування (бажано з використанням контрасту), аналіз спинномозкової рідини на ДНК вірусу Джона Канінгема (JC) та повторне неврологічне обстеження.

Від лікаря вимагається особлива увага щодо підозрілих на ПМЛ симптомів, які пацієнт може сам не помітити (наприклад, когнітивні, неврологічні чи психіатричні симптоми). Пацієнтам також слід порадити повідомити своїх родичів та близьких осіб про лікування, оскільки ті можуть помітити симптоми, на які пацієнт не звернув увагу.

При розвитку ПМЛ лікування препаратом Мабтера® необхідно остаточно припинити.

Після відновлення імунної системи у пацієнтів з ПМЛ, які мали ослаблений імунітет, спостерігалася стабілізація або покращення стану. Досі невідомо, чи раннє виявлення ПМЛ та призупинення терапії препаратом Мабтера® може зумовити таку ж стабілізацію або покращення стану.

Неходжкінські лімфоми і хронічний лімфолейкоз

Інфузійні реакції.

Застосування препарату Мабтера® асоційоване з інфузійними реакціями, що може бути пов'язано із вивільненням цитокінів та/або інших хімічних медіаторів. Синдром вивільнення цитокінів може клінічно не відрізнятися від гострих реакцій гіперчутливості.

Цей спектр реакцій, серед яких синдром вивільнення цитокінів, синдром лізису пухлини, анафілактичні реакції та реакції гіперчутливості, описаний нижче. Реакції не залежать від шляху введення препарату Мабтера® і можуть виникати при застосуванні будь-якої із двох лікарських форм (для внутрішньовенного та підшкірного введення).

Протягом постмаркетингового періоду були зареєстровані випадки тяжких інфузійних реакцій із летальним наслідком при внутрішньовенному введенні препарату Мабтера®, які виникали через 30 хвилин – 2 години після початку першої внутрішньовенної інфузії

препарату. Вони характеризувалися проявами з боку легень, і в деяких випадках швидкий лізис пухлини та риси синдрому лізису пухлини спостерігалися на додачу до лихоманки, ознобу, закладності, гіпотензії, кропив'янки, ангіоневротичного набряку та інших симптомів (див. розділ «Побічні реакції»).

Для *тяжкого синдрому вивільнення цитокінів* характерні виражена задишка, яка нерідко супроводжується бронхоспазмом та гіпоксією, додатково до гарячки, ознобу, тремтіння, кропив'янки та ангіоневротичного набряку. Цей синдром може асоціюватися з деякими ознаками *синдрому лізису пухлини*, такими як гіперурикемія, гіперкаліємія, гіпокальціємія, гіперфосфатемія, гостра ниркова недостатність, підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) і також може асоціюватися з гострою дихальною недостатністю і смертю. Гостра дихальна недостатність може супроводжуватися такими явищами, як інтерстиціальна інфільтрація чи набряк легенів, 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 легенів мають вищий ризик несприятливого результату, а тому їх лікування вимагає підвищеної обережності. При розвитку тяжкого синдрому вивільнення цитокінів слід негайно перервати інфузію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») і застосувати інтенсивне симптоматичне лікування. Оскільки після початкового зменшення клінічних симптомів може спостерігатися їх посилення, такі пацієнти потребують ретельного спостереження, доки не буде купіровано або виключено синдром лізису пухлини та легеневої інфільтрацію. Подальше лікування пацієнтів після повного зникнення симптомів рідко призводило до повторного розвитку тяжкого синдрому вивільнення цитокінів.

Лікування пацієнтів із високою пухлинною масою або з великою кількістю ($\geq 25 \times 10^9$ /л) циркулюючих злоскісних клітин (наприклад пацієнтів з хронічним лімфолейкозом), які мають підвищений ризик виникнення особливо тяжкого синдрому вивільнення цитокінів, слід проводити з винятковою обережністю. Такі пацієнти потребують особливо ретельного спостереження протягом усієї першої інфузії. Якщо під час першого циклу або будь-якого з наступних циклів у таких пацієнтів кількість лімфоцитів залишається $>25 \times 10^9$ /л, необхідно розглянути можливість зменшення швидкості інфузії для першої інфузії або розділити введення препарату на два дні.

Інфузійні побічні реакції усіх типів спостерігалися у 77 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мабтера® (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 препарату Мабтера® і при застосуванні жарознижувальних, антигістамінних препаратів, та в окремих випадках – кисню, внутрішньовенного введення фізіологічного розчину або бронходилататорів, а також глюкокортикоїдів, якщо необхідно. Тяжкі реакції описано вище. Повідомлялося про анафілактичну та інші реакції гіперчутливості після внутрішньовенного введення пацієнтам засобів білкової природи. На відміну від синдрому вивільнення цитокінів, істинні реакції гіперчутливості зазвичай розвиваються протягом декількох хвилин після початку інфузії. Лікарські засоби для лікування реакцій гіперчутливості, наприклад адреналін, антигістамінні препарати та глюкокортикоїди, повинні бути наготові для негайного застосування у разі алергічної реакції на фоні введення препарату Мабтера®. Клінічні прояви анафілаксії можуть бути подібними до клінічних проявів синдрому вивільнення цитокінів. Про реакції гіперчутливості повідомлялося рідше, ніж про реакції, що пов'язані з вивільненням цитокінів.

В деяких випадках повідомлялося про додаткові реакції, такі як інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, набряк легенів та гостра оборотна тромбоцитопенія.

Оскільки під час інфузії препарату Мабтера® може виникати артеріальна гіпотензія, слід утриматися від прийому гіпотензивних препаратів протягом 12 годин до інфузії препарату Мабтера®.

Симптоматика з боку серця. При лікуванні препаратом Мабтера® спостерігалися випадки стенокардії і порушення серцевого ритму, наприклад мерехтіння та тріпотіння передсердь, серцева недостатність та/або інфаркт міокарда. Тому пацієнти з серцевими захворюваннями

в анамнезі та/або після кардіотоксичної хіміотерапії потребують ретельного спостереження. *Гематологічна токсичність.* Хоча Мабтера® в режимі монотерапії не спричиняє мієлосупресії, необхідно з обережністю призначати препарат хворим з числом нейтрофілів менше $1,5 \times 10^9$ /л та/або числом тромбоцитів менше 75×10^9 /л, оскільки досвід клінічного застосування препарату Мабтера® таким хворим обмежений. Мабтеру® застосовували 21 пацієнту, які перенесли аутологічну пересадку кісткового мозку, та пацієнтам інших груп ризику з можливим порушенням функції кісткового мозку, не спричиняючи при цьому явищ мієлотоксичності.

Під час терапії із застосуванням препарату Мабтера® необхідно регулярно проводити повний аналіз крові з підрахунком кількості нейтрофілів та тромбоцитів.

Інфекції. Серйозні інфекції, включаючи летальні випадки, можуть розвиватися на фоні терапії препаратом Мабтера® (див. розділ «Побічні реакції»). Препарат не слід вводити пацієнтам із гострими, тяжкими інфекціями (такими як туберкульоз, сепсис та опортуністичні інфекції, див. розділ «Протипоказання»).

Лікарям слід бути обережними при розгляді питання щодо застосування препарату Мабтера® пацієнтам з рецидивуючими чи хронічними інфекціями в анамнезі або з основними захворюваннями, що можуть посилювати схильність пацієнтів до тяжких інфекцій (див. розділ «Побічні реакції»).

Повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В у осіб, які отримували лікування препаратом Мабтера®, у тому числі 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 хронічним лімфолейкозом свідчить, що лікування препаратом Мабтера® також може погіршувати наслідки первинної інфекції вірусом гепатиту В. У всіх пацієнтів до початку лікування препаратом Мабтера® слід здійснювати скринінговий аналіз на вірус гепатиту В (ВГВ), який має включати як мінімум дослідження на HBsAg і HBcAb, а також може бути доповнений визначенням інших показників 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 із захворювань печінки. Таких пацієнтів слід спостерігати і вести згідно з місцевими медичними стандартами з метою профілактики реактивації вірусу гепатиту В.

Під час постмаркетингового застосування препарату Мабтера® при неходжкінській лімфомі та хронічному лімфолейкозі надходили повідомлення про дуже рідкі випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) (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 вивчалася у пацієнтів з неходжкінською лімфомою та хронічним лімфолейкозом, тому вакцинація живими вірусними вакцинами не рекомендується. Пацієнтам, які отримували препарат Мабтера®, можна застосовувати вакцини, що не містять живих вірусів. Проте при застосуванні неживих вакцин може знижуватися частота відповіді. У нерандомізованому дослідженні пацієнти з рецидивуючими низькодиференційованими неходжкінськими лімфомами, які отримували препарат Мабтера® в режимі монотерапії, при порівнянні зі здоровими добровольцями контрольної групи мали нижчу частоту відповіді на введення анатоксину правця (16 % проти 81 %) та КНЛ-неоантигену (Keyhole Limpet Haemocyanin, KLH) (4 % проти 76 % при оцінюванні для підвищеного титру антитіл більше ніж у 2 рази). Враховуючи подібність між обома захворюваннями, можна припустити, що у пацієнтів з хронічним лімфолейкозом будуть отримані подібні результати, хоча відповідних клінічних досліджень не проводилося.

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

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

Ревматоїдний артрит, гранулематоз з поліангіітом і мікроскопічний поліангііт

Популяції пацієнтів з ревматоїдним артритом, які раніше не отримували лікування метотрексатом

Застосування препарату Мабтера[®] пацієнтам, які раніше не отримували лікування метотрексатом, не рекомендується, оскільки сприятливе співвідношення користі та ризику для цієї популяції не було встановлене.

Інфузійні реакції

Застосування препарату Мабтера[®] асоціюється із пов'язаними з інфузією реакціями, що можуть бути зумовлені вивільненням цитокінів та/або інших хімічних медіаторів. Премедикацію, що полягає у введенні анальгетика/антипіретика та антигістамінного препарату, необхідно проводити перед кожною інфузією препарату Мабтера[®]. Пацієнтам з ревматоїдним артритом премедикацію глюкокортикоїдами слід застосовувати перед кожною інфузією препарату Мабтера[®] з метою зменшення частоти і тяжкості інфузійних реакцій (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Під час післяреєстраційного застосування препарату Мабтера[®] у пацієнтів з ревматоїдним артритом спостерігалися випадки тяжких інфузійних реакцій із летальним наслідком. У пацієнтів з ревматоїдним артритом більшість інфузійних реакцій, зареєстрованих в клінічних дослідженнях, були легкого або помірного ступеня тяжкості. Найбільш частими симптомами були алергічні реакції, які проявлялися у вигляді головного болю, свербіж, подразнення слизової оболонки горла, гіперемії, висипання, кропив'янки, артеріальної гіпертензії та гіпертермії. Загалом кількість пацієнтів, у яких розвинулися будь-які інфузійні реакції, була більшою після першої інфузії, ніж після другої інфузії будь-якого з курсів лікування. Частота інфузійних реакцій знижувалася при наступних курсах лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Такі реакції зазвичай мали оборотний характер при зменшенні швидкості чи перериванні інфузії препарату Мабтера[®] і застосуванні жарознижувальних, антигістамінних засобів, та в окремих випадках – кисню, внутрішньовенного введення фізіологічного розчину чи бронходилататорів, а також глюкокортикоїдів, якщо необхідно. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів із захворюваннями серця в анамнезі, а також за станом пацієнтів, у яких раніше виникали серцево-легеневі побічні реакції. Залежно від ступеня тяжкості інфузійних реакцій і обсягу необхідного втручання рекомендується тимчасове переривання або відміна лікування препаратом Мабтера[®]. У більшості випадків, коли симптоми будуть повністю купіровані, інфузію можна поновити із зменшенням швидкості на 50 % (наприклад, зі 100 мг/год до 50 мг/год).

Лікарські засоби для лікування реакцій гіперчутливості, наприклад адреналін, антигістамінні препарати та глюкокортикоїди, повинні бути наготові для негайного застосування у разі алергічної реакції на фоні введення препарату Мабтера[®].

Дані з безпеки застосування препарату Мабтера[®] пацієнтам з помірною серцевою недостатністю (клас III за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів [NYHA]) або тяжким неконтрольованим серцево-судинним захворюванням відсутні. У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мабтера[®], спостерігалися випадки, коли вже наявні ішемічні захворювання серця, набували таких клінічних проявів, як стенокардія, а також миготіння і тріпотіння передсердь. Тому до початку лікування препаратом Мабтера[®] слід зважити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у результаті інфузійних реакцій у пацієнтів із відомими серцевими захворюваннями в анамнезі і у пацієнтів, у яких раніше виникали серцево-легеневі побічні реакції, а також забезпечити ретельний нагляд за такими пацієнтами під час введення препарату. Оскільки на фоні введення препарату Мабтера[®] може розвиватися артеріальна гіпотензія, слід утриматися від застосування гіпотензивних препаратів протягом 12 годин до інфузії препарату Мабтера[®].

Інфузійні реакції у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом були подібні до таких, які спостерігалися у пацієнтів з ревматоїдним артритом у ході клінічних досліджень (див. розділ «Побічні реакції»).

Кардіальні розлади

У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мабтера[®], були зареєстровані випадки стенокардії, серцевої аритмії, зокрема миготіння і тріпотіння передсердь, серцевої недостатності і/чи інфаркту міокарда. Тому за станом пацієнтів із серцевими захворюваннями в анамнезі слід ретельно спостерігати.

Інфекції

Враховуючи механізм дії препарату Мабтера[®] і те, що В-клітини відіграють важливу роль у підтриманні нормальної імунної відповіді, у пацієнтів існує підвищений ризик виникнення інфекцій після лікування препаратом Мабтера[®]. На фоні терапії препаратом Мабтера[®] можуть розвиватися серйозні інфекції, у тому числі з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). Препарат Мабтера[®] не слід призначати пацієнтам з гострими, тяжкими інфекціями (наприклад туберкульозом, сепсисом та опортуністичними інфекціями) або пацієнтам із значно ослабленим імунітетом (наприклад із дуже низьким рівнем CD4 або CD8) (див. розділ «Протипоказання»). Лікарям слід виявляти особливу увагу, розглядаючи питання щодо застосування препарату Мабтера[®] пацієнтам з рецидивуючими чи хронічними інфекціями в анамнезі або з основними захворюваннями, що можуть посилювати схильність пацієнтів до серйозних інфекцій, наприклад до гіпогаммаглобулінемії (див. розділ «Побічна дія»). Рекомендується визначення рівнів імуноглобулінів до початку лікування препаратом Мабтера[®].

Пацієнтів, у яких спостерігаються симптоми інфекції після терапії препаратом Мабтера[®], необхідно негайно обстежити і призначити відповідне лікування. До початку наступного курсу лікування препаратом Мабтера[®] пацієнтів потрібно повторно обстежити щодо будь-якого потенційного ризику розвитку інфекцій.

Дуже рідко повідомлялося про випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) з летальним наслідком після застосування препарату Мабтера[®] для лікування ревматоїдного артриту та аутоімунних захворювань, у тому числі системного червоного вовчака і васкуліту.

Вірусний гепатит В

Повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В, у тому числі з летальним наслідком, у пацієнтів з ревматоїдним артритом, гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом, які отримують препарат Мабтера[®].

У всіх пацієнтів до початку лікування препаратом Мабтера[®] слід здійснювати скринінговий аналіз на вірус гепатиту В (ВГВ), який має включати як мінімум дослідження на HBsAg і HBsAb, а також може бути доповнений визначенням інших показників 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 HBsAb) перед початком лікування слід проконсультуватися зі спеціалістами із захворювань печінки. Таких пацієнтів слід спостерігати і вести згідно з місцевими медичними стандартами з метою профілактики реактивації вірусу гепатиту В.

Пізня нейтропенія

Перед проведенням кожного курсу лікування препаратом Мабтера[®] слід визначати число нейтрофілів у крові, а також регулярно протягом 6 місяців після припинення лікування і в разі виявлення симптомів інфекції (див. розділ «Побічні реакції»).

Реакції з боку шкіри

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

Імунізація

До початку терапії препаратом Мабтера[®] лікарям слід розглянути статус вакцинації пацієнта і дотримуватися чинних рекомендацій з імунізації. Вакцинацію слід завершити не менше ніж

за 4 тижні до першого введення препарату Мабтера®.

Безпека імунізації живими вірусними вакцинами після терапії препаратом Мабтера® не вивчалася. Таким чином, вакцинація живими вірусними вакцинами на фоні лікування препаратом Мабтера® або на фоні зменшення кількості периферичних В-клітин не рекомендується.

Пацієнтам, які отримували лікування препаратом Мабтера®, можна застосовувати вакцини, що не містять живих компонентів. Проте при застосуванні неживих вакцин може знижуватися швидкість відповіді на вакцинацію. У ході рандомізованого дослідження пацієнти з ревматоїдним артритом, які отримували препарат Мабтера® і метотрексат, мали подібну частоту відповіді на введення анатоксину правця (39 % проти 42 %), знижену частоту відповіді на пневмококову полісахаридну вакцину (43 % проти 82 % принаймні до 2 серотипів пневмококових антитіл) та КНЛ-неоантиген (47 % проти 93 %) при проведенні вакцинації через 6 місяців після введення препарату Мабтера® порівняно з такою у пацієнтів, які отримували тільки метотрексат. Якщо потреба у вакцинації неживими вакцинами виникає під час лікування препаратом Мабтера®, її слід завершити не менше ніж за 4 тижні до початку наступного курсу лікування препаратом Мабтера®.

Із загального досвіду повторного лікування препаратом Мабтера® протягом одного року пацієнтів із ревматоїдним артритом відомо, що кількість пацієнтів з позитивним титром антитіл проти *S. pneumoniae*, грипу, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи та правцевого анатоксину була загалом подібною до кількості пацієнтів на початку лікування.

Однчасне/последовне застосування інших хворобо-модифікуючих протиревматичних препаратів пацієнтам з ревматоїдним артритом

Однчасне застосування препарату Мабтера® та протиревматичних препаратів, окрім згаданих в розділах, де описується показання «ревматоїдний артрит» та «дозування», не рекомендується.

Дані клінічних досліджень є надто обмеженими, щоб на їх підставі можна було повною мірою оцінити безпеку послідовного застосування інших хворобо-модифікуючих протиревматичних препаратів (в тому числі інгібіторів фактора некрозу пухлини та інших імунобіологічних засобів) після лікування препаратом Мабтера® (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Доступні дані свідчать, що частота клінічно значущих інфекцій залишається незмінною при застосуванні таких лікарських засобів у пацієнтів, які раніше отримували лікування із застосуванням препарату Мабтера®, але за такими пацієнтами необхідно вести ретельне спостереження щодо ознак інфекцій, якщо після терапії препаратом Мабтера® застосовано біологічні засоби та/або хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати.

Злоякісні новоутворення

Імуномодулюючі препарати можуть збільшувати ризик розвитку злоякісних новоутворень. Враховуючи обмежений досвід застосування препарату Мабтера® у пацієнтів з ревматоїдним артритом (див. розділ «Побічні реакції»), наявні дані не дають підстав говорити про жодне підвищення ризику злоякісних новоутворень. Однак на цей час не можна виключити ризик розвитку солідних пухлин.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності: надходження препарату у навколишнє 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 проникають через плацентарний бар'єр. Рівень В-лімфоцитів у новонароджених, матері яких отримували лікування препаратом Мабтера[®], не вивчався в клінічних дослідженнях. Достатні та належним чином контрольовані дані з досліджень за участю вагітних жінок відсутні, хоча надходили повідомлення про минуле виснаження пулу В-клітин та лімфопенію у деяких немовлят, народжених жінками, які отримували препарат Мабтера[®] під час вагітності. Подібні ефекти спостерігались у дослідженнях з тваринами. Тому препарат Мабтера[®] не слід призначати вагітним жінкам, якщо тільки можлива користь терапії не перевищує потенційний ризик для плода.

Невідомо, чи потрапляє ритуксимаб у грудне молоко. Однак з урахуванням того, що імуноглобуліни класу IgG, що циркулюють у крові матері, потрапляють у грудне молоко, і ритуксимаб визначали у молоці лактуючих мавп, жінкам не слід годувати груддю в період лікування та протягом 12 місяців після закінчення лікування препаратом Мабтера[®].

У дослідженнях на тваринах не виявлено шкідливого впливу ритуксимабу на репродуктивні органи.

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

Дослідження впливу препарату Мабтера[®] на здатність керувати автомобілем чи іншими механізмами не проводилися. Фармакологічні особливості та профіль побічних реакцій, зареєстрованих на цей час, вказують на те, що Мабтера[®] не впливатиме або чинитиме незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати із механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Інфузії препарату Мабтера[®] слід проводити під ретельним спостереженням досвідченого медичного персоналу у спеціалізованих відділеннях, де можливе надання невідкладної допомоги (див. розділ «Особливості застосування»).

Перед кожним введенням препарату Мабтера[®] слід завжди проводити премедикацію із застосуванням жарознижувального та антигістамінного засобу, наприклад парацетамолу та дифенгідраміну.

У разі лікування пацієнтів із неходжкінською лімфомою та хронічною лімфоцитарною лейкемією слід розглянути доцільність застосування глюкокортикоїдів, якщо препарат Мабтера[®] не застосовується у комбінації із хіміотерапією, що містить глюкокортикоїди.

Хворим на ревматоїдний артрит премедикацію із застосуванням 100 мг метилпреднізолону внутрішньовенно слід завершити за 30 хвилин до інфузії препарату Мабтера[®], щоб знизити частоту та тяжкість інфузійних реакцій.

Пацієнтам із гранулематозом і поліангіїтом (гранулематозом Вегенера) або мікроскопічним поліангіїтом рекомендоване внутрішньовенне введення метилпреднізолону у дозі 1000 мг/добу протягом 1–3 днів перед першою інфузією препарату Мабтера[®] (останню дозу преднізолону можна ввести у той самий день, що і першу дозу препарату Мабтера[®]). Надалі пацієнтам слід перорально приймати преднізон по 1 мг/кг/добу (не більше 80 мг/добу і зменшувати дозу якомога швидше, виходячи із клінічної потреби) протягом та після застосування препарату Мабтера[®].

Дозування

Необхідно перевіряти етикетки лікарського засобу, щоб переконатися, що пацієнту вводять саме ту лікарську форму (для внутрішньовенного або підшкірного введення), яка була йому призначена.

Неходжкінська лімфома.

Фолікулярна неходжкінська лімфома.

Комбінована терапія

Рекомендована доза препарату Мабтера[®] у комбінації з хіміотерапією для індукційного лікування раніше нелікованих пацієнтів або пацієнтів з рецидивуючими/рефрактерними фолікулярними лімфомами становить 375 мг/м² поверхні тіла на цикл із загальною тривалістю лікування до 8 циклів.

Препарат Мабтера[®] слід вводити в 1-й день кожного циклу хіміотерапії після

внутрішньовенного введення кортикостероїдного компонента хіміотерапії, якщо він передбачений схемою лікування.

Підтримуюча терапія.

Раніше нелікована фолікулярна лімфома.

Раніше нелікованим хворим, у яких була отримана відповідь на індукційну терапію, препарат Мабтера® призначають у дозі 375 мг/м² поверхні тіла 1 раз на 2 місяці (через 2 місяці після останньої дози індукційної терапії) до прогресування захворювання або впродовж максимального періоду 2 роки.

Рецидивуюча/рефрактерна фолікулярна лімфома.

Хворим з рецидивом/рефрактерним захворюванням, у яких була отримана відповідь на індукційну терапію, препарат Мабтера® призначають у дозі 375 мг/м² поверхні тіла 1 раз на 3 місяці (через 3 місяці після останньої дози індукційної терапії) до прогресування захворювання або впродовж максимального періоду 2 роки.

Монотерапія.

Рецидивуюча/рефрактерна фолікулярна лімфома.

Рекомендована доза препарату Мабтера® при застосуванні у монотерапії для індукційного лікування дорослих пацієнтів з фолікулярними лімфомами III–IV стадій, які є резистентними до хіміотерапії або знаходяться у стадії другого або подальшого рецидиву після хіміотерапії, становить 375 мг/м² поверхні тіла, що вводяться у вигляді внутрішньовенної інфузії 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів.

Рекомендована доза при повторному лікуванні препаратом Мабтера® як монотерапії пацієнтів, у яких була отримана відповідь на попередню монотерапію препаратом Мабтера® з приводу рецидивуючої/рефрактерної фолікулярної лімфоми, становить 375 мг/м² поверхні тіла, що вводяться у вигляді внутрішньовенної інфузії 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів.

Дифузна В-великоклітинна неходжкінська лімфома.

Препарат Мабтера® слід застосовувати у комбінації з хіміотерапією за схемою СНОР. Рекомендована доза препарату Мабтера® – 375 мг/м² поверхні тіла – вводиться в 1 день кожного циклу 8-циклової хіміотерапії після внутрішньовенного введення кортикостероїдного компонента схеми СНОР. Безпека та ефективність застосування препарату Мабтера® у комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами для лікування дифузних В-великоклітинних неходжкінських лімфом не встановлені.

Корекція дози в ході терапії.

Зменшувати дозу препарату Мабтера® не рекомендується. Якщо препарат Мабтера® вводять у комбінації з хіміотерапією, потрібно керуватися стандартними рекомендаціями щодо зниження дози хіміотерапевтичних препаратів.

Хронічний лімфолейкоз.

У пацієнтів з хронічним лімфолейкозом за 48 годин до початку інфузії препарату Мабтера® необхідно провести профілактику із застосуванням адекватної гідратації та засобів, які зменшують рівень сечової кислоти, з метою зниження ризику синдрому лізису пухлини.

При кількості лімфоцитів більше 25x10⁹/л рекомендується призначення 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 хворих і хворих з рецидивуючим/рефрактерним хронічним лімфолейкозом становить 375 мг/м² поверхні тіла – вводиться в 0-й день першого циклу з наступним введенням у дозі 500 мг/м² поверхні тіла – вводиться в 1-й день кожного наступного циклу протягом 6 циклів. Хіміотерапію слід проводити після інфузії препарату Мабтера®.

Ревматоїдний артрит.

Курс терапії препаратом Мабтера® складається з 2 внутрішньовенних введень препарату по 1000 мг. Рекомендована доза препарату Мабтера® становить 1000 мг внутрішньовенно. Наступне введення препарату у дозі 1000 мг проводиться через 2 тижні.

Потреба у подальших курсах повинна визначатися через 24 тижні після попереднього курсу. У цей час повторне лікування необхідно проводити, якщо зберігаються ознаки залишкової

активності захворювання; в іншому разі повторне лікування слід відкласти до поновлення активності захворювання.

Доступні дані свідчать, що клінічна відповідь зазвичай досягається протягом 16–24 тижнів після початкового курсу лікування. Питання щодо продовження терапії необхідно повторно розглянути стосовно пацієнтів, у яких впродовж цього періоду часу відсутні очевидні докази терапевтичної користі.

Гранулематоз з поліангіїтом і мікроскопічний поліангіїт.

Рекомендована доза препарату Мабтера[®] з метою індукції ремісії гранулематозу з поліангіїтом і мікроскопічного поліангіїту становить 375 мг/м² поверхні тіла, що вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії один раз на тиждень протягом 4 тижнів (всього 4 інфузії).

Під час і після завершення терапії препаратом Мабтера[®] у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом або мікроскопічним поліангіїтом рекомендується проведення профілактики пневмоцистної пневмонії (спричиненої *Pneumocystis jiroveci*).

Дозування в особливих випадках.

Хворі літнього віку (>65 років). Хворим літнього віку корекція дози не потрібна.

Спосіб введення.

Препарат Мабтера[®] вводять внутрішньовенно інфузійно (повільно) через окремий катетер.

Не можна вводити препарат внутрішньовенно струминно чи болюсно.

Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо появи синдрому вивільнення цитокінів (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнти, в яких розвиваються прояви тяжких реакцій, зокрема виражена задишка, бронхоспазм або гіпоксія, потребують негайного переривання інфузії. Після виникнення таких реакцій пацієнтів з неходжкінською лімфомою потрібно обстежити на ознаки синдрому лізису пухлини, у тому числі провести відповідні лабораторні аналізи, а також рентгенографію грудної клітки для виявлення інфільтратів у легенях. Інфузії не слід поновлювати, поки повністю не зникнуть усі симптоми та нормалізуються лабораторні показники і дані рентгенографії грудної клітки. Тоді інфузію можна поновити зі швидкістю, що становить не більше ніж половину початкової швидкості. Якщо такі ж тяжкі побічні реакції трапляються і вдруге, слід серйозно обміркувати рішення стосовно припинення лікування у конкретному випадку.

Реакції легкої або помірної тяжкості, пов'язані з інфузією (див. розділ «Особливості застосування»), зазвичай минають при зменшенні швидкості інфузії. Швидкість інфузії можна збільшити при полегшенні симптомів.

Перша інфузія

Рекомендована початкова швидкість інфузії становить 50 мг/год; через 30 хвилин її можна збільшувати на 50 мг/год кожні 30 хвилин до досягнення максимальної швидкості 400 мг/год.

Подальші інфузії

Всі показання

Подальші інфузії препарату Мабтера[®] можна починати зі швидкості 100 мг/год і через кожні 30 хвилин збільшувати її на 100 мг/год до досягнення максимальної швидкості 400 мг/год.

Лише ревматоїдний артрит

Альтернативна схема подальшого застосування із більшою швидкістю інфузії.

Якщо у пацієнта не виникло серйозних інфузійних реакцій на першу чи наступну інфузію препарату Мабтера[®] у дозі 1000 мг при введенні за стандартною схемою, другу та наступні інфузії препарату можна проводити із більшою швидкістю, вводячи препарат у тій самій концентрації, що і у попередніх інфузіях (4 мг/мл в об'ємі 250 мл). Препарат вводять зі швидкістю 250 мг/год протягом перших 30 хвилин і зі швидкістю 600 мг/год – протягом наступних 90 хвилин. Якщо пацієнт переносить більшу швидкість інфузії, надалі препарат можна вводити за цією схемою.

Пацієнтам із клінічно значимими серцево-судинними захворюваннями, в тому числі аритмією, або тим, у кого виникали серйозні інфузійні реакції на попереднє застосування будь-якого біологічного лікарського засобу або ритуксимабу, не слід збільшувати швидкість інфузії.

Правила приготування і зберігання розчину

Препарат Мабтера® постачається у стерильних без консервантів апірогенних флаконах для одноразового використання.

Набирають потрібну кількість препарату Мабтера® в асептичних умовах і розводять до розрахункової концентрації ритуксимабу (1–4 мг/мл) в інфузійному флаконі (пакеті) зі стерильним апірогенним 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози. Для перемішування розчину обережно перевертають флакон (пакет), щоб уникнути піноутворення. Слід забезпечити стерильність приготованого розчину. Оскільки лікарський засіб не містить ніяких антибактеріальних консервантів чи бактеріостатичних засобів, слід дотримуватись правил асептики. Препарат перед застосуванням слід спочатку оглянути щодо сторонніх домішок або зміни забарвлення.

Приготований інфузійний розчин препарату Мабтера® зберігає фізичну та хімічну стабільність протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °С і протягом 12 годин при кімнатній температурі.

З мікробіологічної точки зору приготовлений розчин потрібно використати негайно.

Якщо препарат не використовується відразу, то час та умови зберігання приготовленого розчину є відповідальністю споживача та не повинні перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8 °С і лише тоді, коли приготування розчину проводилося в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Діти. Безпека та ефективність препарату Мабтера® для дітей (віком до 18 років) не встановлені. Даних щодо цього немає.

Передозування.

Досвід застосування препарату Мабтера® у дозах, вищих за схвалені для внутрішньовенного введення, у клінічних дослідженнях обмежений. На цей час найвища внутрішньовенна доза препарату Мабтера®, що була досліджена у людини, становить 5000 мг (2250 мг/м²). Цю дозу було застосовано у клінічному дослідженні зі збільшенням дози пацієнтам із хронічною лімфоцитарною лейкемією. Додаткових загроз безпеці пацієнтів виявлено не було.

У разі передозування слід негайно перервати інфузію та пильно спостерігати за станом пацієнта.

В ході післяреєстраційного спостереження повідомлялося про п'ять випадків передозування ритуксимабом. У трьох випадках про небажані явища не повідомлялося. В інших двох випадках повідомлялося про грипозні симптоми при застосуванні ритуксимабу в дозі 1,8 г та про дихальну недостатність з летальним наслідком при застосуванні ритуксимабу в дозі 2 г.

Побічні реакції.

Неходжкінські лімфоми і хронічний лімфолейкоз

Загальний профіль безпеки застосування препарату Мабтера® при неходжкінській лімфомі та хронічному лімфолейкозі визначений на основі даних щодо пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях, та на основі даних післяреєстраційного спостереження. 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 часті побічні реакції у пацієнтів, які отримували препарат Мабтера®, були пов'язані з інфузійною реакцією та розвивалися у більшості пацієнтів під час першої інфузії. Частота появи побічних реакцій, пов'язаних з інфузією, істотно зменшується під час наступних інфузій і становить менше 1 % після введення восьмої дози препарату Мабтера®. Випадки інфекцій (переважно бактеріальних і вірусних) спостерігалися приблизно у 30–55 % пацієнтів протягом клінічних досліджень пацієнтів із неходжкінською лімфомою та у 30–50 % пацієнтів з хронічним лімфолейкозом.

Найчастішими серйозними побічними реакціями були такі, що пов'язані з інфузійною реакцією (у тому числі синдром вивільнення цитокінів, синдром лізису пухлини); інфекції; явища з боку серцево-судинної системи (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші серйозні побічні реакції включали реактивацію гепатиту В та прогресивну мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) (див. розділ «Особливості застосування»). Далі наводяться побічні реакції, що спостерігалися під час монотерапії препаратом Мабтера® або при комбінованому лікуванні з хіміотерапією. У кожній групі частоти побічних реакцій наводяться у порядку зменшення серйозності. Для опису частоти побічних реакцій використовуються такі категорії: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10\ 000$), частота невідома (не може бути розрахована на основі наявних даних). Побічні реакції, ідентифіковані тільки протягом післяреєстраційного спостереження, частота яких не може бути розрахована, вказані у категорії «частота невідома».

Інфекції та інвазії: дуже часті – бактеріальні інфекції, вірусні інфекції, бронхіт*; часті – сепсис, пневмонія*, фебрильна інфекція*, оперізуючий лишай*, інфекції дихальних шляхів*, грибові інфекції, інфекції невідомої етіології, гострий бронхіт*, синусит*, гепатит В¹; поодинокі – серйозні вірусні інфекції², пневмоцистна пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii*; рідкісні – прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: дуже часті – нейтропенія, лейкопенія, фебрильна нейтропенія*, тромбоцитопенія*; часті – анемія, панцитопенія*, гранулоцитопенія*; нечасті – порушення згортання крові, апластична анемія, гемолітична анемія, лімфаденопатія; рідкісні – транзиторне підвищення рівня IgM в сироватці крові; частота невідома – пізня нейтропенія³.

Порушення з боку імунної системи: дуже часті – інфузійні реакції⁴, ангіоневротичний набряк; часті – підвищена чутливість; поодинокі – анафілаксія; рідкісні – синдром лізису пухлини, синдром вивільнення цитокінів⁴, реакція по типу сироваткової хвороби; частота невідома – гостра оборотна тромбоцитопенія, пов'язана з інфузією⁴.

Порушення обміну речовин, метаболізму: часті – гіперглікемія, зниження маси тіла, периферичні набряки, набряки обличчя, підвищення активності лактатдегідрогенази, гіпокальціємія.

Психічні порушення: нечасті – депресія, нервовість.

Неврологічні порушення: часті – парестезії, гіпестезії, тривога, безсоння, вазодилатація, запаморочення, неспокій; нечасті – спотворення смаку; рідкісні – периферична нейропатія, параліч лицевого нерва⁵; частота невідома – краніальна нейропатія, втрата іншої чутливості⁵.

Порушення з боку органів зору: часті – порушення сльозовиділення, кон'юнктивіт; рідкісні – тяжка втрата зору⁵.

Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату: часті – дзвін у вухах, біль у вухах; частота невідома – втрата слуху⁵.

Кардіальні порушення: часті – інфаркт міокарда^{4 і 6} *, аритмія*, фібриляція передсердь*, тахікардія*, порушення з боку серця*; нечасті – лівошлуночкова недостатність*, суправентрикулярна тахікардія*, шлуночкова тахікардія*, стенокардія*, ішемія міокарда*, брадикардія; поодинокі – тяжкі захворювання серця^{4 і 6}; рідкісні – серцева недостатність^{4 і 6}.

Судинні порушення: часті – артеріальна гіпертензія, ортостатична гіпотонія, артеріальна гіпотензія; рідкісні – васкуліт (переважно шкірний), лейкоцитокластичний васкуліт.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часті – бронхоспазм⁴, захворювання дихальної системи, біль у грудній клітці, задишка, збільшення кашлю, нежить; нечасті – астма, облітеруючий бронхіоліт, ураження легень, гіпоксія; поодинокі – інтерстиціальне захворювання легень⁷; рідкісні – дихальна недостатність⁴; частота невідома – легеневі інфільтрати.

Шлунково-кишкові порушення: дуже часті – нудота; часті – блювання, діарея, абдомінальний біль, дисфагія, стоматит, запор, диспепсія, анорексія, подразнення в горлі; нечасті – здуття живота; рідкісні – шлунково-кишкова перфорація⁷.

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже часті – свербіж, висипання, алопеція*; часті – кропив'янка, пітливість, нічна пітливість, розлади з боку шкіри*; рідкісні – тяжкі бульозні шкірні реакції, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла)⁷.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часті – м'язовий

гіпертонус, міалгія, болі в суглобах, біль у спині, біль у шиї, болі.

Порушення з боку нирок та сечовидільної системи: рідкісні – ниркова недостатність⁴.

Загальні розлади та реакції у місці введення: дуже часті – гарячка, озноб, астения, головний біль; часті – біль у пухлині, припливи, нездужання, синдром застуди, слабкість*, тремтіння*, поліорганна недостатність^{4*}; поодинокі – біль у місці інфузії.

Обстеження: дуже часті – зниження рівня IgG.

Для кожної побічної реакції 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 (NCI)).

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

² Також див. розділ «Інфекції» нижче.

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

⁴ Також див. розділ «Інфузійні реакції» нижче. В рідких випадках повідомлялось про випадки з летальним наслідком.

⁵ Симптоми черепно-мозкової нейропатії. Спостерігалось у різний час до декількох місяців після завершення терапії препаратом Мабтера[®].

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

⁷ В тому числі випадки з летальним наслідком.

Під час клінічних досліджень повідомлялося про такі 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 сечовивідних шляхів, сенсорний розлад, гіпертермія.

Під час клінічних досліджень більше ніж у 50 % пацієнтів були зареєстровані симптоми, що вказують на інфузійні реакції, які спостерігалися переважно під час першої інфузії та зазвичай впродовж перших 1–2 годин. Ці симптоми в більшості випадків поєднували гарячку, озноб та тремтіння. Інші симптоми включали гіперемію, 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 інфузійні реакції (такі як бронхоспазм, артеріальна гіпотензія) розвивалися у близько 12 % пацієнтів. У деяких випадках повідомлялося про інфаркт міокарда, фібриляцію передсердь, набряк легень та гостру оборотну тромбоцитопенію. Загострення вже наявних серцевих захворювань, наприклад стенокардії чи застійної серцевої недостатності, або тяжкі явища 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 або невідомою частотою. Частота появи інфузійних симптомів істотно зменшувалась під час наступних інфузіях і становила <1 % пацієнтів під час восьмого циклу лікування, до складу якого входило лікування препаратом Мабтера[®].

Опис окремих побічних реакцій

Інфекції

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

Про випадки локалізованої кандидозної інфекції, а також про випадки оперізуючого лишая повідомлялося з вищою частотою в групах пацієнтів, які в ході рандомізованих досліджень отримували препарат Мабтера[®]. Тяжкі інфекції розвинулися приблизно у 4 % пацієнтів, які

отримували лікування препаратом Мабтера[®] у вигляді монотерапії. Більш висока частота інфекцій в цілому, у тому числі інфекцій 3-го чи 4-го ступенів, спостерігалася на фоні підтримуючого лікування препаратом Мабтера[®] протягом періоду тривалістю до 2 років порівняно із групою спостереження. Не відзначалося кумулятивної токсичності стосовно інфекцій, зареєстрованих протягом дворічного періоду лікування. Крім того, при лікуванні препаратом Мабтера[®] повідомлялося про інші серйозні вірусні інфекції – першу появу, реактивацію чи 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 мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)) та вірусом гепатиту С. Випадки ПМЛ 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 спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Мабтера[®] у комбінації з цитотоксичною хіміотерапією. У пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним хронічним лімфолейкозом частота вірусного гепатиту В ступенів 3/4 (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 уже наявною саркомою Капоші, які отримували ритуксимаб. 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 виникала у 4,2 % пацієнтів, анемія – у 1,1 %, а тромбоцитопенія – у 1,7 % пацієнтів. Під час підтримуючого лікування препаратом Мабтера[®] протягом періоду лікування тривалістю до 2 років про лейкопенію (5 % проти 2 %, ступінь 3/4) та нейтропенію (10 % проти 4 %, ступінь 3/4) повідомлялося частіше, ніж в групі спостереження. Частота тромбоцитопенії була низькою (<1 %, ступінь 3/4) і не відрізнялася між групами лікування. У дослідженнях препарату Мабтера[®] у комбінації з хіміотерапією лейкопенія ступеня 3/4 (ритуксимаб-СНОР 88 % порівняно з СНОР 79 %; R-FC 23 % порівняно з FC 12 %), нейтропенія (ритуксимаб-циклофосфамід, вінкрестин, преднізолон (CVP) 24 % порівняно з CVP 14 %; R-СНОР 97 % порівняно з СНОР 88 %; R-FC 30 % порівняно з FC 19% при раніше нелікованому хронічному лімфолейкозі), панцитопенія (R-FC 3 % порівняно з FC 1 % при раніше нелікованому хронічному лімфолейкозі) зазвичай спостерігалися із вищою частотою порівняно із застосуванням тільки хіміотерапії. Проте вища частота нейтропенії у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мабтера[®] з хіміотерапією, не асоціювалася із вищою частотою розвитку інфекцій та паразитарних захворювань порівняно з пацієнтами, які отримували тільки хіміотерапію. В дослідженнях у раніше нелікованих пацієнтів з ХЛЛ і пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ХЛЛ було встановлено, що у 25 % пацієнтів, які отримували схему лікування R-FC, нейтропенія була тривалою (тобто число нейтрофілів залишалася нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ в період з 24-го по 42-й день після введення останньої дози) або розвивалася пізно (тобто число нейтрофілів нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ 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 чотири тижні після останньої інфузії препарату Мабтера[®]. У дослідженні препарату як лікування першої лінії при хронічному лімфолейкозі у пацієнтів із стадією С за Бінетом [Binet] більша частота побічних реакцій спостерігалася в групі лікування за схемою R-FC, ніж в групі лікування за схемою FC (R-FC 83 % проти FC 71 %). У дослідженні при

рецидивуючому/рефрактерному хронічному лімфолейкозі 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 спостерігалася транзиторне підвищення рівнів IgM в сироватці крові після початку лікування, що може супроводжуватися підвищенням в'язкості крові та супутніми симптомами. Транзиторне зростання рівня IgM зазвичай поверталася принаймні до початкового рівня протягом 4 місяців.

Побічні реакції з боку серцево-судинної системи

Повідомлялося про реакції з боку серцево-судинної системи під час клінічних досліджень монотерапії препаратом Мабтера® у 18,8 % пацієнтів, при цьому найчастіше в повідомленнях йшлося про явища артеріальної гіпотензії та артеріальної гіпертензії. Під час інфузій повідомлялося про випадки аритмії 3-го або 4-го ступенів (в тому числі шлуночкова та надшлуночкова тахікардія) та стенокардії. На фоні підтримуючого лікування частота розладів з боку серця 3/4 ступеня була порівнянною у пацієнтів, які отримували препарат Мабтера®, та в групі спостереження. Про явища з боку серця повідомлялося як про серйозні небажані явища (включаючи фібриляцію передсердь, інфаркт міокарда, лівошлуночкову недостатність, ішемію міокарда) 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-го та 4-го ступенів, 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 %). Ці аритмії розвивалися або під час інфузії препарату Мабтера®, або асоціювалися із провокуючими станами, такими як гарячка, інфекція, гострий інфаркт міокарда чи 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-го і 4-го ступенів, в тому числі серцевої недостатності, захворювань міокарда та проявів ішемічної хвороби серця, не спостерігалася. При хронічному лімфолейкозі загальна частота розладів з боку серця 3-го чи 4-го ступенів була низькою як у дослідженні препарату як лікування першої лінії (4 % для схеми лікування R-FC, 3 % для схеми лікування FC), так і в дослідженні при рецидивуючому/рефрактерному захворюванні (4 % для 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 чотирьох пацієнтів (2 %), які отримували лікування за схемою R-СНОР, усі з факторами ризику для серцево-судинної системи, на фоні першого циклу лікування розвинулися гострі розлади мозкового кровообігу тромбоемболічного генезу. Відмінностей між групами лікування щодо частоти інших тромбоемболічних явищ не було. Для порівняння, у трьох пацієнтів (1,5 %) в групі лікування за схемою СНОР спостерігалися цереброваскулярні явища, що розвинулися під час періоду подальшого спостереження. При хронічному лімфолейкозі загальна частота розладів з боку нервової системи 3-го чи 4-го ступенів була низькою як в дослідженні першої лінії (4 % для схеми лікування R-FC, 4 % для схеми лікування FC), так і в дослідженнях рецидивуючого/рефрактерного захворювання (3 % для схеми лікування R-FC, 3 % для схеми лікування FC).

Повідомлялося про синдром зворотної задньої енцефалопатії/синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії. Симптоми включали зорові розлади, головний біль, епілепсію та зміни психічного стану, що супроводжувалися або не супроводжувалися артеріальною гіпертензією. Діагноз синдрому зворотної задньої енцефалопатії/синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії потребує підтвердження за допомогою томографії головного мозку. У випадках, про які повідомлялось, відзначалися визначені фактори ризику розвитку синдрому зворотної задньої енцефалопатії/синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії, в тому

числі основне захворювання пацієнта, артеріальна гіпертензія, імуносупресивна терапія та/або хіміотерапія.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

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

Рівні IgG

У клінічних дослідженнях підтримуючого лікування препаратом Мабтера[®] при рецидивуючій/рефрактерній фолікулярній лімфомі медіана рівня IgG знаходилася нижче нижньої межі нормального значення (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 рівнем IgG нижче НМН становила близько 60 % у групі прийому препарату Мабтера[®] впродовж 2 років періоду лікування, тоді як в групі спостереження відзначено її зменшення (36 % після 2 років).

Невелике число випадків гіпогаммаглобулінемії (спонтанних і описаних в літературних джерелах) спостерігалася у дітей, які отримували лікування препаратом Мабтера[®], що в деяких випадках були тяжкими і потребували тривалої замісної терапії імуноглобуліном. Наслідки тривалого виснаження В-клітин у дітей невідомі.

Реакції з боку шкіри

Дуже рідко повідомлялося про випадки токсичного епідермального некролізу (синдром Лайєлла) і синдрому Стівенса–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).

Високе пухлинне навантаження

У пацієнтів з високим пухлинним навантаженням частота побічних реакцій 3/4 ступеня була вищою порівняно з такою у пацієнтів без високого пухлинного навантаження (25,6 % проти 15,4 %). Частота побічних реакцій усіх ступенів була подібною в обох групах пацієнтів.

Повторне лікування

Кількість пацієнтів, які повідомили про побічні реакції при повторному лікуванні з додатковими курсами прийому препарату Мабтера[®], була близькою до кількості 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 небажаних явищ 3/4 ступеня з боку крові та лімфатичної системи при раніше не лікованому або рецидивуючому/рефрактерному хронічному лімфолейкозі була вищою у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами (<65 років).

Мабтера[®] у терапії ревматоїдного артриту

Загальний профіль безпеки препарату Мабтера[®] при ревматоїдному артриті визначений на основі даних клінічних досліджень, а також даних післяреєстраційного спостереження.

Профіль безпеки препарату Мабтера[®] у пацієнтів з ревматоїдним артритом середнього і тяжкого ступеня підсумовано в наведеному нижче розділі. В клінічних дослідженнях понад 3100 пацієнтів отримали принаймні один курс лікування і за ними велося спостереження впродовж періоду тривалістю від 6 місяців до понад 5 років; приблизно 2400 пацієнтів отримали два або більше курси лікування, з них понад 1000 пацієнтів отримали 5 і більше курсів. Інформація з безпеки, зібрана в ході постреєстраційного спостереження, відображає очікуваний профіль небажаних реакцій, що спостерігався у клінічних дослідженнях застосування препарату Мабтера[®] (див. розділ «Особливості застосування»).

Додатково до метотрексату (10–25 мг/тиждень) пацієнти отримували 2 курси по 1000 мг препарату Мабтера[®], розділені двотижневим інтервалом. Інфузії препарату Мабтера[®] проводили після внутрішньовенної інфузії 100 мг метилпреднізолону; пацієнти також

приймали преднізон внутрішньо протягом 15 днів. Для опису частоти побічних реакцій використовують такі категорії: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$). У кожній групі частоти побічні реакції наводяться у порядку зменшення серйозності.

Найбільш частими побічними реакціями, що виникали через прийом препарату Мабтера[®], були інфузійні реакції. Загальна частота інфузійних реакцій у клінічних дослідженнях становила 23 % під час першої інфузії і зменшувалася при наступних інфузіях. Серйозні інфузійні реакції були непоширеними (0,5 % пацієнтів) і спостерігалися переважно під час початкового курсу лікування. Окрім побічних реакцій, що спостерігалися в клінічних дослідженнях ритуксимабу при лікуванні ревматоїдного артриту, в ході післяреєстраційного спостереження повідомлялося про прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (див. розділ «Особливості застосування») та реакцію по типу сироваткової хвороби.

Інфекції та інвазії: дуже часті – інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів; часті – бронхіт, синусит, гастроентерит, епідермофітія стоп; рідкісні – прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, реактивація гепатиту В.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: часті – нейтропенія¹; поодинокі – пізня нейтропенія²; рідкісні – реакція по типу сироваткової хвороби.

Кардіальні порушення: поодинокі – стенокардія, фібриляція передсердь, серцева недостатність, інфаркт міокарда; рідкісні – тріпотіння передсердь.

Порушення з боку імунної системи/загальні розлади та реакції у місці введення: дуже часті – інфузійні реакції³ (артеріальна гіпертензія, нудота, висипання, гіпертермія, свербіж, кропив'янка, подразнення слизової оболонки горла, гарячі припливи, артеріальна гіпотензія, риніт, озноб, тахікардія, втомлюваність, біль у ротовій порожнині та глотці, периферичний набряк, еритема); нечасті – інфузійні реакції³ (генералізований набряк, бронхоспазм, хрипи, набряк гортані, ангіоневротичний набряк, генералізований свербіж, анафілаксія, анафілактоїдна реакція).

Порушення обміну речовин, метаболізму: часті – гіперхолестеринемія.

Неврологічні порушення: дуже часті – головний біль; часті – парестезія, мігрень, запаморочення, ішіас.

Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини: часті – алопеція; рідкісні – синдром Стівенса-Джонсона⁵, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла).

Психічні порушення: часті – депресія, тривожність.

Шлунково-кишкові порушення: часті – диспепсія, діарея, гастроєзофагеальний рефлюкс, утворення виразок у ротовій порожнині, біль у верхніх відділах живота.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часті – артралгія/м'язово-скелетний біль, остеоартрит, бурсит.

Обстеження: дуже часті – зниження рівня IgM⁴; часті – зниження рівня IgG⁴.

¹ Частота категорії розрахована на основі лабораторних даних, зібраних у рамках рутинного лабораторного моніторингу в клінічних дослідженнях.

² Частота категорії взята з післяреєстраційних даних.

³ Реакції, що спостерігалися під час або протягом 24 годин після інфузії. Також див. нижче «Інфузійні реакції». Пов'язані з інфузією реакції можуть виникати в результаті гіперчутливості та/або через механізм дії препарату.

⁴ Включаючи спостереження, зібрані під час рутинного лабораторного моніторингу.

⁵ У тому числі летальні випадки.

Багаторазові курси лікування

Множинні курси лікування асоціюються з профілем побічних реакцій, близьким до того, що спостерігався після першого курсу лікування. Частота усіх побічних реакцій після першого курсу лікування препаратом Мабтера[®] була найвищою протягом перших 6 місяців і потім зменшувалася. Найчастіше спостерігалися інфузійні реакції (найчастіше під час першого курсу лікування), загострення ревматоїдного артриту та інфекції, при цьому усі явища частіше виникали протягом перших 6 місяців лікування.

Інфузійні реакції

Найбільш частими побічними реакціями після введення препарату Мабтера[®] під час

клінічних досліджень були інфузійні реакції. Із 3189 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мабтера[®], у 1135 (36 %) розвинулася принаймні одна інфузійна реакція, при цьому у 733 із 3189 (23 %) пацієнтів інфузійна реакція розвинулася після першої інфузії першого курсу лікування препаратом Мабтера[®]. Частота інфузійних реакцій зменшується під час наступних інфузій. У клінічних дослідженнях серйозні інфузійні реакції виникали менше ніж у 1 % (17 із 3189) пацієнтів. Не відзначалося інфузійних реакцій 4-го ступеня згідно з загальними токсикологічними критеріями (СТС) та випадків смерті у результаті інфузійних реакцій під час клінічних досліджень. Кількість випадків 3-го ступеня за СТС та інфузійних реакцій, що призвели до відміни лікування, знижувалася з курсами та була рідкою, починаючи з 3-го курсу. Премедикація за допомогою внутрішньовенного введення глюкокортикоїдів значно зменшувала частоту і тяжкість інфузійних реакцій (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»). Під час післяреєстраційного застосування препарату Мабтера[®] повідомлялося про випадки тяжких інфузійних реакцій із летальним наслідком.

У дослідженні безпеки більш швидкого введення препарату Мабтера[®] хворим на ревматоїдний артрит (РА), пацієнтам із РА середнього або тяжкого ступеня в активній стадії, у яких не виникало серйозних інфузійних реакцій протягом першої досліджуваної інфузії або впродовж 24 годин після неї, дозволялося вводити препарат у вигляді 2-годинної внутрішньовенної інфузії. Пацієнти із наявністю в анамнезі серйозних інфузійних реакцій на біологічні препарати для лікування РА виключалися із дослідження. Частота, тип та тяжкість інфузійних реакцій узгоджувалися із отриманими раніше даними. Серйозних інфузійних реакцій не спостерігалось.

Опис окремих побічних реакцій

Інфекції

Загальна частота інфекцій становила приблизно 94 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мабтера[®]. Інфекції були переважно легкими та помірними за тяжкістю і включали, головним чином, інфекції верхніх дихальних шляхів та інфекції сечовивідних шляхів. Частота інфекцій, що були серйозними або вимагали внутрішньовенного введення антибіотиків, становила приблизно 4 на 100 пацієнто-років. Суттєвого зростання частоти серйозних інфекцій після багаторазових курсів лікування препаратом Мабтера[®] не спостерігалось. Про інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі пневмонію) повідомлялося під час клінічних досліджень із подібною частотою у групах лікування препаратом Мабтера[®] та контрольних групах.

Зареєстровано випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії з летальним наслідком після застосування препарату Мабтера[®] для лікування аутоімунних захворювань (ревматоїдний артрит та аутоімунні захворювання, що не є зареєстрованими показаннями для застосування препарату, в тому числі системний червоний вовчак та васкуліт).

Зареєстровані випадки реактивації гепатиту В у пацієнтів з неходжкінською лімфомою, які отримували ритуксимаб у комбінації з цитотоксичною хіміотерапією. Також повідомлялося про окремі випадки реактивації інфекції, спричиненої вірусним гепатитом В, у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували лікування препаратом Мабтера[®] (див. розділ «Особливості застосування»).

Явища з боку серцево-судинної системи

Про серйозні явища з боку серцево-судинної системи повідомлялося з частотою 1,3 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мабтера[®], порівняно із 1,3 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували плацебо. Збільшення кількості пацієнтів, в яких розвинулися явища з боку серцево-судинної системи (усі або серйозні), впродовж багаторазових курсів лікування не спостерігалось.

Неврологічні явища

Отримано повідомлення про випадки синдрому зворотної задньої енцефалопатії (СЗЗЕ)/ синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії (СЗЗЛ). Ознаки та симптоми охоплювали порушення зору, головний біль, судоми та зміну психічного стану із гіпертензією або без неї. Діагноз СЗЗЕ/СЗЗЛ необхідно підтвердити за допомогою обстеження головного мозку методами візуалізації. У зареєстрованих випадках були наявні визнані фактори ризику

розвитку СЗЗЕ/СЗЗЛ, в тому числі супутня патологія, гіпертензія, імуносупресивна терапія та/або хіміотерапія.

Нейтропенія

При застосуванні препарату Мабтера® повідомлялося про випадки нейтропенії, більшість з яких була транзиторного і легкого або помірного ступеня тяжкості. Нейтропенія може спостерігатися через декілька місяців після застосування препарату Мабтера® (див. розділ «Особливості застосування»).

В плацебо-контрольованих періодах клінічних досліджень у 0,94 % (13/1382) пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом, і у 0,27 % (2/731) пацієнтів групи плацебо розвинулась тяжка нейтропенія.

Про нейтропенічні явища, включаючи тяжку пізню нейтропенію і персистуючу нейтропенію, рідко повідомлялося під час післяреєстраційного застосування. Деякі з цих явищ асоціювалися з летальними інфекціями.

Реакції з боку шкіри та підшкірної клітковини

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

Відхилення лабораторних показників від норми

Гіпогаммаглобулінемія (рівень IgG або IgM нижче нижньої межі норми) спостерігалася у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували лікування препаратом Мабтера®. Не спостерігалася підвищення загальної частоти інфекцій або серйозних інфекцій після зниження рівня IgG або IgM (див. розділ «Особливості застосування»).

Невелике число випадків гіпогаммаглобулінемії (спонтанних і описаних в літературних джерелах) спостерігалася у дітей, які отримували лікування препаратом Мабтера®, іноді такі випадки були тяжкими і потребували тривалої замісної терапії імуноглобуліном. Наслідки тривалого виснаження В-клітин у дітей невідомі.

Мабтера® при терапії гранулематозу з поліангіїтом і мікроскопічного поліангіїту

В клінічному дослідженні гранулематозу з поліангіїтом і мікроскопічного поліангіїту 99 пацієнтів отримували лікування препаратом Мабтера® (375 мг/м² один раз на тиждень протягом 4 тижнів) і глюкокортикоїдами.

Нижче вказані побічні реакції, які спостерігалися протягом 6 місяців у $\geq 5\%$ пацієнтів, які отримували препарат Мабтера®, і з більшою частотою ніж в групі порівняння, в пілотному клінічному дослідженні.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія (7 %).

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: діарея (18 %), диспепсія (6 %), запор (5 %).

Загальні розлади та реакції в місці введення препарату: периферичний набряк (16 %).

Розлади з боку імунної системи: синдром вивільнення цитокінів (5 %).

Інфекції та інвазії: інфекції сечовивідних шляхів (7 %), бронхіт (5 %), оперізуючий лишай (5 %), назофарингіт (5 %).

Обстеження: зниження рівня гемоглобіну (6 %).

Розлади обміну речовин та харчування: гіперкаліємія (5 %).

Розлади з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: спазми у м'язах (18 %), артралгія (15 %), біль у спині (10 %), слабкість у м'язах (5 %), біль у м'язах та кістках (5 %), біль у кінцівках (5 %).

Розлади з боку нервової системи: запаморочення (10 %), тремор (10 %).

Психічні розлади: безсоння (14 %).

Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: кашель (12 %), задишка (11 %), носова кровотеча (11 %), закладеність носа (6 %).

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: акне (7 %).

Судинні розлади: артеріальна гіпертензія (12 %), припливи (5 %).

Окремі побічні реакції

Інфузійні реакції

Інфузійні реакції в клінічному дослідженні гранулематозу з поліангіїтом і мікроскопічного поліангіїту визначалися як будь-яке побічне явище, яке розвинулося протягом 24 годин інфузії і вважалося дослідником як пов'язане з інфузією у вибірці для оцінки безпеки. 99

пацієнтів отримували лікування препаратом Мабтера® і у 12 % з них розвинулась щонайменше одна інфузійна реакція. Всі інфузійні реакції були 1-го або 2-го ступеня тяжкості за критеріями СТС. Найбільш поширені інфузійні реакції включали синдром вивільнення цитокінів, припливи, подразнення в горлі і тремор. Мабтера® застосовувалася у комбінації з внутрішньовенними глюкокортикоїдами, які можуть зменшувати частоту і тяжкість інфузійних реакцій.

Інфекції

Серед 99 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мабтера®, загальна частота інфекцій становила близько 237 на 100 пацієнто-років (95 % довірчий інтервал 197–285) через 6 місяців як первинної кінцевої точки. Інфекції були переважно легкого або помірного ступеня тяжкості і склалися переважно з інфекцій верхніх дихальних шляхів, оперізуючого герпесу і інфекцій сечовивідних шляхів. Частота серйозних інфекцій становила приблизно 25 на 100 пацієнто-років. Найбільш частою серйозною інфекцією в групі лікування препаратом Мабтера® була пневмонія (4 %).

Злоякісні новоутворення

Частота виникнення злоякісних новоутворень в клінічному дослідженні у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом, які отримували лікування препаратом Мабтера®, становила 2,00 на 100 пацієнто-років на момент завершення дослідження (коли для останнього пацієнта був завершений період спостереження). За стандартизованим коефіцієнтом частоти, частота злоякісних новоутворень була подібною до такої у пацієнтів з васкулітом, що асоціювався з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами.

Побічні реакції з боку серцево-судинної системи

Кардіальні розлади спостерігалися з частотою приблизно 273 на 100 пацієнто-років (95 % довірчий інтервал 149–470) через 6 місяців як первинної кінцевої точки. Частота серйозних кардіальних явищ становила 2,1 на 100 пацієнто-років (95 % довірчий інтервал 3–15). Найчастіше повідомлялося про тахікардію (4 %) і фібриляцію передсердь (3 %) (див. розділ «Особливості застосування»).

Неврологічні явища

Отримано повідомлення про випадки синдрому зворотної задньої енцефалопатії (СЗЗЕ)/ синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії (СЗЗЛ) при аутоімунних захворюваннях. Симптоми охоплювали порушення зору, головний біль, судоми та зміну психічного стану із гіпертензією або без неї. Діагноз СЗЗЕ/СЗЗЛ необхідно підтвердити за допомогою обстеження головного мозку методами візуалізації. У зареєстрованих випадках були наявні визнані фактори ризику розвитку СЗЗЕ/СЗЗЛ, в тому числі супутня патологія, гіпертензія, імуносупресивна терапія та/або хіміотерапія.

Реактивація гепатиту В

Під час післяреєстраційного застосування препарату Мабтера® у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом спостерігалися випадки реактивації гепатиту В, які інколи були летальними.

Гіпогаммаглобулінемія

Гіпогаммаглобулінемія (зниження рівня IgA, IgG або IgM нижче нижньої межі норми) спостерігалася у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом, які отримували лікування препаратом Мабтера®. Через 6 місяців в активному контрольованому рандомізованому подвійному сліпому багаточетровому дослідженні з доведення відсутності переваги препарату-порівняння над досліджуваним препаратом в групі лікування препаратом Мабтера® у 27 %, 58 % і 51 % пацієнтів з нормальним початковим рівнем імуноглобуліну спостерігалася зниження рівня IgA, IgG або IgM відповідно порівняно з 25 %, 50 % і 46 % в групі циклофосфаміду. У пацієнтів з низьким рівнем IgA, IgG або IgM не спостерігалася збільшення частоти загальних інфекцій або серйозних інфекцій.

Нейтронія

В активному контрольованому рандомізованому подвійному сліпому багаточетровому дослідженні з доведення відсутності переваги препарату-порівняння над досліджуваним препаратом у 24 % пацієнтів в групі застосування препарату Мабтера® (один курс) і у 23 %

пацієнтів в групі застосування циклофосфаміду розвинулася нейтропенія 3-го ступеня або вище за критеріями СТС. Нейтропенія не асоціювалася із відзначеним збільшенням частоти серйозних інфекцій у пацієнтів, які отримували препарат Мабтера®. Вплив багаторазових курсів лікування препаратом Мабтера® на розвиток нейтропенії не вивчався в клінічних дослідженнях у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом.

Реакції з боку шкіри та підшкірних тканин

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

Термін придатності. 2 роки 6 місяців.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в зовнішній картонній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Флакони по 100 мг/10 мл № 2, по 500 мг/50 мл № 1 в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія
Рош Діагностикс ГмбХ, Німеччина

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Грензахерштрассе 124, СН-4070 Базель, Швейцарія
Сандхоферштрассе 116, 68305 Маннхайм, Німеччина

Дата останнього перегляду.