

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МАБТЕРА[®]

(MAVTHERA[®])

Склад:

діюча речовина: ритуксимаб;

1 флакон містить ритуксимабу 1400 мг/11,7 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: препарат являє собою прозору або опалесцентну рідину, безбарвну або жовтуватого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла та кон'югати антитіла з лікарським засобом. Інгібітори CD20 (кластер диференціювання 20).

Код АТХ L01F A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ритуксимаб – це отримане за допомогою генної інженерії химеричне моноклональне антитіло миші/людини, що являють 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 (гНuPH20), 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 неглікозилований фосфопротеїн, 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 чи інших здорових тканинах. Цей антиген не інтерналізується 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 комплементзалежний цитотоксичний вплив, зумовлений зв'язуванням C1q, а також антитілозалежний клітинний цитотоксичний вплив, опосередкований одним чи декількома рецепторами Fcγ 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 до рівня нижче нормального. У пацієнтів, які отримують лікування з приводу злоякісних новоутворень крові, поновлення кількості В-клітин відбувається протягом 6 місяців після лікування, повернення до нормального рівня досягається протягом 12 місяців після завершення терапії, однак у деяких пацієнтів тривалість періоду відновлення кількості В-клітин може бути довша (в середньому до 23 місяців 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 тижня 24, а ознаки поновлення популяції спостерігались у більшості пацієнтів до тижня 40 незалежно від того, застосовувався препарат Мабтера[®] у вигляді монотерапії чи в комбінації з метотрексатом.

Імуногенність

Дані програми розробки препарату Мабтера[®] для підшкірного введення свідчать, що утворення антитіл до ритуксимабу після підшкірного введення є порівнянним з таким, що спостерігається після внутрішньовенного введення. В дослідженні SABRINA (BO22334) частота індукованого/посиленого лікуванням утворення антитіл до ритуксимабу в групі підшкірного введення була низькою і подібною до такої в групі внутрішньовенного введення (1,9% проти 2% відповідно). Частота індукованого/посиленого лікуванням утворення антитіл до гНuPH20 становила 8% в групі внутрішньовенного введення у порівнянні з 15% в групі підшкірного введення, і у жодного з пацієнтів з позитивними результатами тестування на антитіла до гНuPH20 не були виявлені нейтралізуючі антитіла.

Загальна кількість пацієнтів, у яких були виявлені антитіла до гНuPH20, загалом

залишалась однаковою під час періоду спостереження в обох когортах. Клінічне значення розвитку антитіл до ритуксимабу або антитіл до rHuPN20 після лікування препаратом Мабтера[®] для підшкірного введення невідоме.

Не спостерігалось очевидного впливу наявності антитіл до ритуксимабу або антитіл до rHuPN20 на безпеку та ефективність.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Фармакокінетика ритуксимабу після підшкірного введення однієї дози препарату Мабтера[®] 375 мг/м², 625 мг/м² і 800 мг/м² була порівнянна з такою після внутрішньовенного введення препарату Мабтера[®] у дозі 375 мг/м² у пацієнтів з фолікулярною лімфомою. Після підшкірного введення ритуксимаб всмоктується повільно і досягає максимальної концентрації приблизно через 3 дні після введення. На основі результатів популяційного фармакокінетичного аналізу абсолютна біодоступність становила 71%. Експозиція ритуксимабу збільшувалася дозопропорційно при підшкірному введенні препарату у дозі від 375 мг/м² до 800 мг/м². Такі фармакокінетичні параметри, як кліренс, об'єм розподілу і період напіввиведення, були порівнянними для обох форм випуску препарату Мабтера[®].

Дослідження BP22333 (SparkThera)

Двостадійне дослідження фази Ib було проведено з метою вивчення фармакокінетики, безпеки і переносимості підшкірної форми випуску препарату Мабтера[®] при застосуванні пацієнтам з фолікулярною лімфомою як складової підтримувальної терапії. Під час стадії 2 препарат Мабтера[®] для підшкірного введення застосовували у фіксованій дозі 1400 мг під час підтримувальної терапії після щонайменше одного курсу лікування препаратом Мабтера[®] для внутрішньовенного введення пацієнтам з фолікулярною лімфомою, які відповіли на попередню індукційну терапію препаратом Мабтера[®] для внутрішньовенного введення.

Порівняння прогнозованої середньої максимальної концентрації препарату Мабтера[®] для підшкірного введення і препарату Мабтера[®] для внутрішньовенного введення наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Дослідження BP22333 (SparkThera): всмоктування – фармакокінетичні параметри препарату Мабтера[®] для підшкірного введення у порівнянні з препаратом Мабтера[®] для внутрішньовенного введення

	Мабтера [®] для підшкірного введення	Мабтера [®] для внутрішньовенного введення
Прогнозована середня максимальна концентрація (q2m), мкг/мл	201	209

Прогнозована середня максимальна концентрація (q3m), мкг/мл	189	184
---	-----	-----

Середній час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) при застосуванні препарату Мабтера[®] для підшкірного введення становив близько 3 днів у порівнянні з T_{max} , який досягався в кінці або ближче до кінця інфузії внутрішньовенної форми випуску препарату Мабтера[®].

Дослідження BO22334 (SABRINA)

Препарат Мабтера[®] для підшкірного введення вводили у фіксованій дозі 1400 мг протягом 6 циклів підшкірно під час індукційної фази лікування з інтервалом 3 тижні після першого курсу лікування препаратом Мабтера[®] для внутрішньовенного введення пацієнтам з фолікулярною лімфомою, які не отримували лікування раніше, у комбінації з хіміотерапією. Максимальна концентрація ритуксимабу в сироватці крові через 7 циклів була подібною в двох групах лікування, при цьому геометричне середнє (CV%) становило 250,63 (19,01) мкг/мл і 236,82 (29,41) мкг/мл для внутрішньовенної і підшкірної форми випуску відповідно, із результуючим коефіцієнтом середнього геометричного (C_{max} , форма випуску для підшкірного введення/ C_{max} , форма випуску для внутрішньовенного введення) 0,941 (90% довірчий інтервал: 0,872, 1,015).

Розподіл/виведення

Геометричне середнє мінімальної концентрації і геометричне середнє AUC_t із досліджень BPP22333 і BO22334 представлені в таблиці 2.

Таблиця 2. Розподіл/виведення – фармакокінетичні параметри препарату Мабтера[®] для підшкірного введення у порівнянні з препаратом Мабтера[®] для внутрішньовенного введення

Дослідження BPP22333 (SparkThera)				
Форма випуску препарату	Геометрична середня мінімальна концентрація (q2m), мкг/мл	Геометрична середня мінімальна концентрація (q3m), мкг/мл	Геометричне середнє AUC _t цикл 2 (q2m), мкг×день/мл	Геометричне середнє AUC _t цикл 2 (q3m), мкг×день/мл
Препарат Мабтера [®] для підшкірного введення	32,2	12,1	5430	5320
Препарат Мабтера [®] для внутрішньовенного введення	25,9	10,9	4012	3947
Дослідження BO22334 (SABRINA)				
Форма випуску препарату	Геометрична середня мінімальна концентрація до початку 8-го курсу, мкг/мл		Геометричне середнє AUC після 7 курсів, мкг×день/мл	
Препарат Мабтера [®] для підшкірного введення	134,6		3778	

Препарат Мабтера® для внутрішньовенного введення	83,1	2734
--	------	------

За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу, у 403 пацієнтів з фолікулярною лімфомою, які отримували препарат Мабтера® для підшкірного і/чи внутрішньовенного введення у вигляді одноразових або багаторазових інфузій як монотерапію або в комбінації з хіміотерапією, популяційні показники неспецифічного кліренсу (CL_1), специфічного кліренсу (CL_2), що, ймовірно, відбувався за рахунок В-клітин або пухлинної маси, а також об'єму розподілу у центральному компартменті (V_1) становили 0,194 л/день, 0,535 л/день і 4,37 л/день відповідно. Розрахована медіана термінального періоду напіввиведення препарату Мабтера® для підшкірного введення становила 29,7 дня (діапазон від 9,9 до 91,2 дня). Набір даних аналізу включав 6003 вимірюваних зразки від 403 пацієнтів, які отримували препарат Мабтера® для підшкірного введення і/чи внутрішньовенного введення в дослідженнях BP22333 (3736 зразків від 277 пацієнтів) і BO22334 (2267 зразків від 126 пацієнтів). 29 (0,48%) спостережень після введення дози (всі із дослідження BP22333) були нижче рівня кількісного визначення. Не спостерігалось відсутніх значень коваріат, за винятком початкового числа В-клітин. Дані щодо початкового пухлинного навантаження були наявними лише в дослідженні BO22334.

Спеціальні популяції

В клінічному дослідженні BO22334 спостерігався зв'язок між розміром тіла і співвідношенням експозиції, яке спостерігалось після 7 циклів, ритуксимабу підшкірної форми випуску (1400 мг із введенням кожні 3 тижні) і внутрішньовенної форми випуску (375 мг/м² із введенням кожні 3 тижні) та співвідношенням мінімальної концентрації ритуксимабу 2,29, 1,31 і 1,41 у пацієнтів з малою, середньою і великою площею поверхні тіла відповідно (мала площа поверхні тіла $\leq 1,70$ м²; $1,70$ м² < середня площа поверхні тіла < $1,90$ м²; велика площа поверхні тіла $\geq 1,90$ м²). Відповідні значення AUC_t становили 1,66, 1,17 і 1,32.

Клінічно значимого впливу віку та статі на фармакокінетику ритуксимабу не відзначалось.

Антитіла до ритуксимабу були виявлені лише у 13 пацієнтів і не призвели до будь-якого клінічно значимого збільшення кліренсу в рівноважному стані.

Клінічні характеристики.

Показання.

Неходжкінські лімфоми (НХЛ)

Лікування не лікованої раніше фолікулярної лімфоми III – IV стадії, в комбінації з хіміотерапією.

Підтримувальна терапія фолікулярної лімфоми після отримання відповіді на індукційну терапію.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до мишачих білків, гіалуронідази чи будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Склад»).

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

Виражений імунodefіцит.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Немає свідчень того, що одночасне введення препаратів з препаратом Мабтера[®] впливає на фармакокінетику флударабіну чи циклофосфаміду. Крім того, не виявлено помітного впливу флударабіну та циклофосфаміду на фармакокінетику ритуксимабу.

У пацієнтів з титрами людських антимишачих антитіл або антитіл до лікарського засобу можуть виникати алергічні реакції або реакції гіперчутливості при застосуванні інших діагностичних або терапевтичних моноклональних антитіл.

Особливості застосування.

Відстежуваність

Для покращення відстежування біологічних лікарських засобів торговельна назва та номер серії введеного препарату повинні бути чітко задокументовані. Інформація, наведена у цьому розділі, стосується застосування підшкірної форми випуску препарату Мабтера[®] за зареєстрованими показаннями лікування неходжкінської лімфоми (дозування 1400 мг) та лікування хронічного лімфолейкозу (дозування 1600 мг). Інформацію щодо інших показань див. в інструкції для медичного застосування препарату Мабтера[®] для внутрішньовенного введення.

Застосування підшкірної форми випуску препарату Мабтера[®] як монотерапія пацієнтам з фолікулярною лімфомою III – IV стадії, які є резистентними до хіміотерапії або перебувають у стадії другого чи подальших рецидивів після хіміотерапії, не рекомендується, оскільки не встановлена безпека підшкірного введення один раз на тиждень.

Прогресуюча багатовогнищева лейкоенцефалопатія

Лікування препаратом Мабтера[®] може асоціюватися з підвищеним ризиком розвитку прогресуючої багатовогнищевої лейкоенцефалопатії (ПБЛ). Пацієнтів необхідно регулярно обстежувати стосовно будь-яких нових чи посилення існуючих неврологічних симптомів, що можуть свідчити про ПБЛ. Якщо підозрюється ПБЛ, слід призупинити подальше лікування, доки не буде виключено ПБЛ. Клініцисти повинні 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 показану 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 чи психічні симптоми). Пацієнтам також слід порадити повідомити своїх близьких 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 ПБЛ, які мали ослаблений імунітет, спостерігалася стабілізація або покращення стану. Досі невідомо, чи раннє виявлення ПБЛ та призупинення терапії препаратом Мабтера[®] може зумовити таку ж стабілізацію або покращення стану.

Інфузійні реакції/реакції, пов'язані з введенням

Лікування препаратом Мабтера[®] асоціюється з інфузійними реакціями/реакціями, пов'язаними із введенням, які можуть бути пов'язані з вивільненням цитокінів та/чи 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 і анафілактичні реакції та реакції гіперчутливості. Вказані реакції не пов'язані специфічно із 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 проявлялися явищами з боку легень і в деяких випадках включали швидкий лізис пухлини і ознаки синдрому

лізису пухлини додатково до лихоманки, ознобу, тремтіння, гіпотензії, кропив'янки та ангіоневротичного набряку та інших симптомів (див. розділ «Побічні реакції»).

Для тяжкого синдрому вивільнення цитокінів характерні виражена задишка, нерідко супроводжувана бронхоспазмом та гіпоксією, на додачу до лихоманки, 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), також можуть розвиватись гостра дихальна недостатність і смерть. Гостра дихальна недостатність може супроводжуватись 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 клінічного результату, а тому їх лікування вимагає підвищеної обережності. При розвитку у пацієнтів тяжкого синдрому вивільнення цитокінів слід негайно перервати інфузію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») і застосувати інтенсивне симптоматичне лікування. Оскільки після початкового послаблення клінічних симптомів можливе їх посилення, такі пацієнти потребують ретельного спостереження, доки не буде куповано або виключено синдром лізису пухлини та легеневої інфільтрацію. Подальше лікування пацієнтів після повного зникнення симптомів в рідких випадках призводило до повторного розвитку тяжкого синдрому вивільнення цитокінів.

Лікування пацієнтів зі значною масою пухлинної тканини або з великою кількістю ($\geq 25 \times 10^9$ /л) циркулюючих злоякісних клітин (наприклад, пацієнти з ХПЛЛ), які мають підвищений ризик особливо тяжкого синдрому вивільнення цитокінів, слід проводити з винятковою обережністю. Такі пацієнти потребують особливо ретельного нагляду 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 зменшити швидкість першої інфузії або розділити введення препарату на два дні.

Повідомлялось про анафілактичну 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 разі алергічної реакції на фоні введення препарату Мабтера[®]. Клінічні прояви анафілаксії можуть бути подібними до клінічних проявів синдрому вивільнення цитокінів (описаного вище). Про реакції, віднесені до гіперчутливості, повідомлялось менш часто, 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 інфузії препаратом Мабтера[®] може виникати артеріальна гіпотензія, слід звернути увагу на необхідність утримання від прийому гіпотензивних препаратів протягом 12 годин до інфузії препаратом Мабтера[®].

Пов'язані з інфузією побічні реакції усіх типів спостерігались 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 препаратом Мабтера[®] і при введенні жарознижувальних, антигістамінних препаратів та, в окремих випадках, кисню, внутрішньовенного введення фізіологічного розчину або бронходилататорів, а також глюкокортикоїдів, якщо необхідно. Тяжкі реакції описано вище в цьому підрозділі.

В клінічних дослідженнях реакції, пов'язані із введенням препарату, спостерігалися з частотою до 50% у 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 легкого чи помірного ступеня тяжкості (1-го або 2-го ступеня тяжкості) і мали транзиторний характер.

Місцеві шкірні реакції були дуже поширеними у пацієнтів, які отримували препарат Мабтера[®] для підшкірного введення, в клінічних дослідженнях. При цьому спостерігалися такі симптоми: біль, набряк, індурація, кровотеча, еритема, свербіж і висипання (див. розділ «Побічні реакції»).

Деякі місцеві шкірні реакції виникали протягом більше ніж 24 годин після підшкірного введення препарату Мабтера[®]. Більшість місцевих шкірних реакцій, які спостерігалися після підшкірного введення препарату Мабтера[®], були легкого чи помірного ступеня тяжкості і зникали без будь-якого специфічного лікування.

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

Якщо пацієнт не отримав одну повну дозу внутрішньовенної інфузії препарату Мабтера[®] до переведення його 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[®], введення препарату Мабтера[®] для підшкірного введення слід проводити під ретельним наглядом досвідченого лікаря в умовах, де є можливість негайного проведення реанімаційних заходів у повному обсязі. Перед кожною інфузією препарату Мабтера[®] необхідно проводити премедикацію (антипіретик/антигістамінний препарат). Слід розглянути питання про премедикацію глюкокортикоїдами.

За пацієнтами слід спостерігати щонайменше протягом 15 хвилин після підшкірного введення препарату Мабтера[®]. Пацієнтам з підвищеним ризиком виникнення реакцій гіперчутливості може бути потрібен більш тривалий період 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.

Розлади 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 з 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 досвід застосування препарату цій популяції обмежений. Препарат Мабтера[®] застосовували для лікування 21 пацієнта, які перенесли аутологічну пересадку кісткового мозку, та пацієнтам інших груп ризику пригнічення функції кісткового мозку, при цьому не спостерігалось розвитку мієлотоксичних проявів.

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

В дослідженнях застосування препарату Мабтера[®] у пацієнтів з макроглобулінемією Вальденстрема спостерігалось транзиторне збільшення рівня IgM в сироватці крові після початку лікування, що може асоціюватися з підвищеною в'язкістю крові та пов'язаними з цим симптомами. Транзиторне збільшення рівня IgM зазвичай було оборотним щонайменше до початкового рівня протягом 4 місяців.

Інфекції

Серйозні інфекції, включаючи летальні, 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 при розгляді питання щодо застосування препарату Мабтера[®] пацієнтам з рецидивними чи хронічними інфекціями в анамнезі або з основними захворюваннями, що посилюють схильність пацієнтів до тяжких інфекцій (див. розділ «Побічні реакції»).

Повідомлялось про випадки реактивації гепатиту В в осіб, які отримували лікування препаратом Мабтера[®], в тому числі про випадки блискавичного (фульмінантного) гепатиту з летальним наслідком. Більшість таких пацієнтів також отримували цитотоксичну хіміотерапію. Скринінговий аналіз на вірус гепатиту В (ВГВ) слід робити у всіх пацієнтів до початку лікування препаратом Мабтера[®]. Аналіз має включати як мінімум дослідження на HBsAg і HBcAb, а також може бути доповнений іншими відповідними маркерами 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[®] при НХЛ надходили повідомлення про дуже рідкі випадки прогресуючої багатоголищової лейкоенцефалопатії (ПБЛ) (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість пацієнтів отримували ритуксимаб в комбінації з хіміотерапією або в рамках програми трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Після застосування ритуксимабу повідомлялося про випадки ентеровірусного менінгоенцефаліту, включаючи летальні випадки.

Хибнонегативні результати серологічних тестів на інфекції. Через ризик хибнонегативних результатів серологічного тестування інфекцій слід розглянути альтернативні методи діагностики у разі виникнення симптомів, що свідчать про рідкісне інфекційне захворювання, зокрема вірус Західного Нілу і нейробореліоз.

Імунізація

Безпека імунізації живими вірусними вакцинами після терапії препаратом Мабтера[®] не вивчалась у пацієнтів з НХЛ, 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 знижуватись частота відповіді. В нерандомізованому дослідженні пацієнти з рецидивними низькодиференційованими НХЛ, які отримували препарат Мабтера[®] внутрішньовенно як монотерапію, при порівнянні із здоровими добровольцями, які не отримували лікування препаратом Мабтера[®], мали нижчу частоту відповіді на вакцинацію правцевим анатоксином (16% проти 81%) та неоантигеном гемоціаніну

лімфи равлика (Keyhole Limpet Haemocyanin, KLN) (4% проти 69% при оцінюванні підвищеного більше ніж у 2 рази титру антитіл).

Середні титри антитіл проти панелі антигенів (*Streptococcus pneumoniae*, грип А, епідемічний паротит, червона висипка, 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, такі як токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) і синдром Стівенса – Джонсона, і деякі з них мали летальний наслідок (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні вказаних реакцій з боку шкіри із підозрою на зв'язок із введенням препарату Мабтера® лікування слід відмінити назавжди.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрацепція у чоловіків і жінок

Враховуючи тривалий час затримки ритуксимабу в організмі пацієнтів з деплецією В-клітин, жінкам репродуктивного віку слід 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.

Рівні В-клітин у немовлят, матері яких отримували препарат Мабтера® під час вагітності в клінічних дослідженнях не вивчалися. Достатні та належним чином контрольовані дані досліджень за участю вагітних жінок відсутні, хоча надходили повідомлення про транзиторну деплецію В-клітин та лімфоцитопенію у деяких немовлят, матері яких 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

Обмежені дані щодо екскреції ритуксимабу в грудне молоко свідчать про дуже низьку концентрацію ритуксимабу в грудному молоці (відносна доза для немовляти менше 0,4 %). Декілька випадків подальшого спостереження немовлят, які отримували грудне вигодовування, описують нормальний ріст і розвиток до 2 років. Однак, оскільки ці дані є обмеженими і довгострокові результати у немовлят, які отримували грудне вигодовування, залишаються невідомими, годування груддю не рекомендується під час

лікування ритуксимабом і оптимально протягом 6 місяців після лікування ритуксимабом.

Фертильність

В дослідженнях на тваринах не було виявлено негативного впливу ритуксимабу або рекомбінантної гіалуронідази людини (rHuPH20) 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 проводили, 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 іншими 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 (антипіретик, наприклад парацетамол, і антигістамінний препарат, наприклад дифенгідрамін).

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

Дозування

Рекомендована доза препарату Мабтера® для підшкірного введення дорослим становить 1400 мг (фіксована доза) у вигляді підшкірної ін'єкції незалежно від площі поверхні тіла. Доза 1400 мг призначена для підшкірного введення лише пацієнтам з неходжкінською лімфомою (НХЛ).

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

Якщо пацієнт не отримав одну повну дозу внутрішньовенної інфузії препарату

Мабтера® до переведення його 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.

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

Препарат Мабтера® для підшкірного введення не призначений для внутрішньовенного введення і вводиться виключно у вигляді підшкірної ін'єкції. Підшкірну форму випуску препарату Мабтера® слід вводити лише у вигляді підшкірної ін'єкції.

Фолікулярна неходжкінська лімфома

Комбінована терапія

Рекомендована доза препарату Мабтера® в комбінації з хіміотерапією для індукційної терапії раніше не лікованих пацієнтів або пацієнтів з рецидивними/рефрактерними фолікулярними лімфомами, які не отримували раніше лікування, становить: перший цикл – Мабтера® внутрішньовенно інфузійно у дозі 375 мг/м² поверхні тіла із наступним застосуванням препарату Мабтера® для підшкірного введення у фіксованій дозі 1400 мг на цикл із загальною тривалістю лікування до 8 циклів.

Препарат Мабтера® слід вводити у день 1 кожного циклу хіміотерапії після введення глюкокортикоїдного компонента хіміотерапії, якщо він передбачений схемою лікування.

Підтримувальна терапія

Раніше не лікована фолікулярна лімфома

Рекомендована доза препарату Мабтера® для підшкірного введення для підтримувальної терапії пацієнтів з раніше не лікованими фолікулярними лімфомами, в яких спостерігалась клінічна відповідь на індукційну терапію, становить: 1400 мг кожні 2 місяці (починаючи через 2 місяці після останньої дози індукційної терапії) до прогресування хвороби або впродовж максимального періоду тривалістю два роки (загалом 12 введень препарату).

Рецидивна/рефрактерна фолікулярна лімфома

Рекомендована доза препарату Мабтера® для підшкірного введення при застосуванні для підтримувальної терапії пацієнтів з рецидивними/рефрактерними фолікулярними лімфомами, в яких спостерігалась клінічна відповідь на індукційну терапію, становить:

1400 мг кожні 3 місяці (починаючи через 3 місяці після останньої дози індукційної терапії) до прогресування захворювання або впродовж максимального періоду тривалістю 2 роки (загалом 8 введень препарату).

Дифузна В-великоклітинна неходжкінська лімфома

Препарат Мабтера[®] слід застосовувати у комбінації з хіміотерапією за схемою СНОР. Рекомендоване дозування: перший цикл – Мабтера[®] внутрішньовенно інфузійно у дозі 375 мг/м² поверхні тіла із наступними курсами препарату Мабтера[®] для підшкірного введення у фіксованій дозі 1400 мг на цикл із загальною тривалістю лікування до 8 циклів.

Препарат Мабтера[®] слід вводити у день 1 кожного циклу хіміотерапії після внутрішньовенного введення глюкокортикоїдного компонента схеми СНОР.

Безпеку та ефективність застосування препарату Мабтера[®] в комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами для лікування дифузних В-великоклітинних неходжкінських лімфом не встановлено.

Корекція дозування під час лікування

Зменшення дози препарату Мабтера[®] не рекомендується. Якщо Мабтера[®] застосовується в комбінації з хіміотерапією, слід дотримуватися стандартних підходів до зниження дози хіміотерапевтичних лікарських засобів (див. розділ «Побічні реакції»).

Особливі запобіжні заходи при утилізації чи іншому поводженні з препаратом

Препарат Мабтера[®] постачається у стерильних, без консервантів, апірогенних флаконах для одноразового використання. Для приготування препарату Мабтера[®] до введення використовують стерильні голку і шприц. Слід строго дотримуватися нижчезазначених рекомендацій щодо використання та утилізації шприців та інших гострих виробів медичного призначення:

- Голки і шприци ніколи не слід використовувати повторно
- Поміщати усі використані голки і шприци у контейнери для гострих предметів (одноразовий контейнер, стійкий до проколів).

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

Особливі популяції

Діти

Безпека та ефективність застосування препарату Мабтера[®] дітям не встановлені.

Немає жодних даних.

Пацієнти похилого віку

Корекція дози при застосуванні пацієнтам (віком понад 65 років) не потрібна.

Спосіб введення

Підшкірні ін'єкції

Підшкірну форму випуску препарату Мабтера[®] у дозі 1400 мг слід вводити лише у вигляді підшкірної ін'єкції тривалістю близько 5 хвилин. Голку для підшкірного введення слід приєднати до шприца безпосередньо перед введенням з метою уникнення забруднення голки.

Підшкірну ін'єкцію слід вводити підшкірно в черевну стінку. Не можна вводити препарат у ділянки шкіри з почервонінням, у забиті місця, з болісністю, затвердінням, невусом або шрамами.

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

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

У разі переривання ін'єкції її можна продовжити в те ж саме місце або інше місце, якщо це можливо.

Застереження щодо зберігання препарату після першого відкриття флакона

Після перенесення розчину для підшкірного введення з флакона в шприц фізичні та хімічні властивості препарату є стабільними протягом 48 годин при температурі від 2 до 8 °C і надалі протягом 8 годин при температурі 30 °C за умови зберігання при розсіяному денному світлі.

З мікробіологічної точки зору препарат слід використати відразу. Якщо препарат не використаний відразу, то приготування має відбуватися у контрольованих та валідованих асептичних умовах. Користувач несе відповідальність за час та умови зберігання препарату до його введення.

Передозування.

На основі клінічних досліджень у людей існує обмежений досвід застосування доз, що перевищують зареєстровані дози препарату Мабтера[®] для внутрішньовенного введення. На сьогодні найвищою внутрішньовенною дозою, що досліджували у людини, є 5000 мг (2250 мг/м²), яка вивчалася у дослідженні з підвищення дози пацієнтам з хронічним лімфолейкозом. Додаткових сигналів стосовно безпеки не було виявлено.

При передозуванні слід негайно припинити інфузію і ретельно спостерігати за пацієнтом.

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

В ході постреєстраційного спостереження надійшли повідомлення про п'ять випадків передозування препарату Мабтера[®]. В трьох випадках про побічні явища не повідомлялось. 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 див. 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 внутрішньовенної форми випуску, за винятком реакцій з боку шкіри в місці введення. Реакції в місці введення з боку шкіри, у тому числі реакції в місці ін'єкції, були дуже поширеними у пацієнтів, які отримують підшкірну форму випуску препарату Мабтера[®]. В дослідженні 3 фази SABRINA (BO22334) про локальні реакції з боку шкіри повідомлялися з частотою до 20% пацієнтів, які отримували препарат Мабтера[®] підшкірно. Найбільш поширеними локальними реакціями з боку шкіри в групі підшкірного застосування препарату Мабтера[®] були еритема в місці ін'єкції (13%), біль в місці ін'єкції (7%) та набряк в місці ін'єкції (4%). Реакції, які спостерігалися після підшкірного введення, були легкого чи помірного ступеня тяжкості, за винятком одного пацієнта, у якого розвинувся один епізод висипання 3-го ступеня в місці ін'єкції після першого підшкірного введення препарату Мабтера[®] (цикл 2). Локальні реакції з боку шкіри будь-якого ступеня в групі підшкірного застосування препарату Мабтера[®] були найбільш поширеними під час першого циклу підшкірного введення (цикл 2) і далі при другому введенні, а під час наступних ін'єкцій частота зменшувалася.

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 двох відкритих дослідженнях, у яких брали участь пацієнти з фолікулярною лімфомою під час індукційної і підтримувальної терапії (SABRINA (BO22334) і під час лише підтримувальної терапії (SparkThera BP22333). В дослідженні SABRINA тяжкі реакції, пов'язані із введенням (≥ 3 ступеня), спостерігалися у двох (2%) пацієнтів 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.

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

Пацієнти з неходжкінськими лімфомами і хронічним лімфолейкозом (ХЛЛ)

Загальний профіль безпеки застосування препарату Мабтера[®] при неходжкінській лімфомі та хронічній лімфоцитарній лейкемії визначено на основі даних щодо пацієнтів, які брали участь в клінічних дослідженнях, та даних постреєстраційного спостереження. Ці пацієнти отримували лікування препаратом Мабтера[®] або як монотерапію (з метою індукційного лікування чи підтримувального лікування після індукційного лікування), або в комбінації з хіміотерапією.

Найбільш частими побічними реакціями (ПР) у пацієнтів, які отримували препарат Мабтера[®], були пов'язані з інфузією реакції, що розвивались у більшості пацієнтів під час першої інфузії.

Частота появи пов'язаних з інфузією симптомів істотно зменшується при наступних інфузіях і складає менше 1% після 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.

Серйозними лікарськими реакціями, що найчастіше спостерігались, були:

- Пов'язані з інфузією реакції (в тому числі синдром вивільнення цитокінів, синдром лізису пухлини); див. розділ «Особливості застосування».
- Інфекції; див. розділ «Особливості застосування».
- Явища з боку серцево-судинної системи; див. розділ «Особливості застосування».

Інші серйозні ПР, про які повідомлялось, включають реактивацію гепатиту В та прогресуючу багатовогнищеву лейкоенцефалопатію (див. розділ «Особливості застосування»).

Частоту побічних реакцій, про які повідомлялось при застосуванні препарату Мабтера[®] окремо або в комбінації з хіміотерапією, показано в таблиці 3. В межах

кожної групи за частотою побічні реакції представлені у порядку зменшення їх серйозності. Частоту визначено як: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$) і частота невідома (не може бути розрахована на основі наявних даних).

Побічні реакції, виявлені тільки під час постреєстраційного спостереження, частота яких не може бути оцінена, віднесені до категорії «Частота невідома».

Таблиця 3. Побічні реакції, про які повідомлялося під час клінічних досліджень або постреєстраційного спостереження пацієнтів із НХЛ та ХЛЛ, які отримували лікування препаратом Мабтера[®] як монотерапію/підтримувальну терапію або в комбінації з хіміотерапією

Клас системи органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
Інфекції та інвазії	Бактеріальні інфекції, вірусні інфекції, бронхіт	Сепсис, пневмонія, фебрильна інфекція, оперізувальний лишай, інфекція дихальних шляхів, грибові інфекції, інфекції невідомої етіології, гострий бронхіт, синусит, гепатит В ¹		Серйозна вірусна інфекція ²		Ентеровірусний менингоенцефаліт ^{2,3}
Розлади 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 ⁴	Пізня нейтропенія ⁴
Розлади з боку імунної системи	Пов'язані з інфузією реакції ⁴ , ангіоневротичний набряк	Гіперчутливість		Анафілаксія	Синдром лізису пухлини, синдром вивільнення цитокінів ⁵ , сироваткова хвороба	Пов'язана з інфузією гостра оборотна тромбоцитопенія ⁵
Розлади обміну речовин та живлення		Гіперглікемія, зменшення маси тіла, периферичний набряк, набряк обличчя, підвищення рівня ЛДГ, гіпокальціємія				
Розлади з боку психіки			Депресія, нервозність			
Розлади з боку нервової системи		Парестезія, гіпестезія, збудженість, безсоння, розширення судин, запаморочення, тривожність	Дисгевзія		Периферична нейропатія, параліч лицевого нерва ⁶	Нейропатія черепно-мозкових нервів, втрата інших чуттів ⁶
Розлади з боку органів зору		Розлади сльозотворення, кон'юнктивіт			Тяжка втрата зору ⁶	
Розлади з боку органів слуху та рівноваги		Шум у вухах, біль у вухах				Втрата слуху ⁶

Розлади з боку серця		Інфаркт міокарда ^{5,7} , аритмія, фібриляція передсердь, тахікардія, розлад з боку серця	Лівовшлуночкова недостатність, надшлуночкова тахікардія, шлуночкова тахікардія, стенокардія, ішемія міокарда, брадикардія	Тяжкі явища з боку серця ^{5,7}	Серцева недостатність ^{5,7}	
Розлади з боку судин		Артеріальна гіпертензія, ортостатична гіпотензія, артеріальна гіпотензія			Васкуліт (переважно шкірний), лейкоцитокластичний васкуліт	
Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння		Бронхоспазм ⁵ , хвороба органів дихання, біль у грудній клітці, задишка, посилення кашлю, риніт	Бронхіальна астма, облітеруючий бронхіоліт, розлади з боку легень, гіпоксія	Інтерстиціальне захворювання легень ⁸	Дихальна недостатність ⁵	Легеневі інфільтрати
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота	Блювання, діарея, біль у животі, дисфагія, стоматит, запор, диспепсія, відсутність апетиту, подразнення слизової оболонки горла	Здуття живота		Перфорація шлунка або кишечника ⁶	
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Свербіж, висип, алопеція	Кропив'янка, пітливість, нічне потіння, шкірні захворювання			Тяжкі бульозні шкірні реакції, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) ⁸	
Розлади з боку опорно-рухового апарату, сполучної та кісткової тканини		Підвищений тонус м'язів, міалгія, артралгія, біль у спині, біль у шиї, біль				
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів					Ниркова недостатність ⁵	
Загальні розлади та реакції в місці введення препарату	Лихоманка, озноб, астения, головний біль	Біль у пухлині, припливи, загальне нездужання, гриппоподібний синдром, слабкість, тремтіння, поліорганна недостатність ⁴	Біль в місці введення інфузії			
Відхилення від норми, виявлені в результаті обстеження	Зниження рівнів IgG					

Для кожної реакції частоту розраховували з урахуванням реакцій усіх ступенів тяжкості (від легкого до важкого), за винятком реакцій, позначених « », частоту яких розраховували з урахуванням тільки важких реакцій ($\geq$ ступеня 3 згідно із загальними токсикологічними критеріями Національного інституту онкології [NCI]). Показано тільки найвищу частоту, що спостерігалася в дослідженнях.

¹ В тому числі реактивація та первинні інфекції; частота при застосуванні режиму R-FC при рецидивній/рефрактерній ХЛЛ.

² Також див. розділ «Інфекції» нижче.

³ Спостерігалось протягом післяреєстраційного застосування.

⁴ Також див. розділ «Побічні реакції з боку крові» нижче.

⁵ Також див. інформацію про пов'язані з інфузією реакції нижче. В рідких випадках повідомлялось про випадки з летальним наслідком.

⁶ Симптоми черепно-мозкової нейропатії. Спостерігалось у різний час протягом декількох місяців після завершення терапії препаратом Мабтера[®].

⁷ Спостерігалось переважно у пацієнтів з раніше перенесеними серцевими захворюваннями та/або кардіотоксичною хіміотерапією, а також переважно асоціювалося з пов'язаними з інфузією реакціями.

⁸ В тому числі випадки з летальним наслідком.

Побічні реакції, про які повідомлялося, під час клінічних досліджень, при цьому частота в групі лікування препаратом Мабтера[®] була такою ж або нижчою порівняно з контрольними групами: токсичний вплив на кров, нейтропенічна інфекція, інфекція сечовивідних шляхів, сенсорний розлад, гіпертермія.

Під час клінічних досліджень препарату Мабтера[®] для внутрішньовенного введення у більше ніж 50% пацієнтів були зареєстровані симптоми, що вказують на пов'язані з інфузією реакції; вони спостерігалися переважно під час першої інфузії, зазвичай впродовж перших двох годин. Ці симптоми в більшості випадків поєднували лихоманку, озноб та тремтіння. Інші симптоми включали гіперемію, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, блювання, нудоту, кропив'янку/висип, слабкість, 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) розвивались приблизно у 12% випадків. Іншими реакціями, про які повідомлялося в окремих випадках, були інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, набряк легень та гостра оборотна тромбоцитопенія. Загострення уже існуючих 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 спостерігались із нижчим ступенем частоти або з невідомою частотою. Частота появи пов'язаних з інфузією симптомів істотно зменшувалась при наступних інфузіях і становила < 1% пацієнтів до восьмого циклу лікування, до складу якого входило лікування препаратом Мабтера[®].

Опис окремих побічних реакцій

Інфекції

Мабтера[®] викликає деплецію В-клітин приблизно у 70 – 80% пацієнтів, але тільки у меншій частини пацієнтів застосування препарату Мабтера[®] супроводжувалось зниженням рівня імуноглобулінів у сироватці крові.

Випадки локалізованої кандидозної інфекції, а також випадки оперізувального лишая спостерігалися із вищою частотою в групах пацієнтів, які в ході рандомізованих досліджень отримували препарат Мабтера[®]. Тяжкі інфекції розвинулись приблизно у 4% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мабтера[®] як монотерапію. Більш висока частота розвитку інфекцій загалом, в тому числі інфекцій ступенів 3 чи 4, порівняно із групою спостереження, спостерігалася на фоні підтримувального лікування препаратом Мабтера[®] протягом 2 років. Не було помічено кумулятивної токсичності стосовно інфекцій, зареєстрованих протягом 2-річного періоду лікування.

Крім того, при лікуванні препаратом Мабтера[®] повідомлялось про інші серйозні вірусні інфекції – першу появу, реактивацію чи загострення, у деяких випадках з летальним наслідком. Більшість пацієнтів отримували препарат Мабтера[®] в 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), вірус Джона Канінгема (JC) (прогресуюча багатовогнищева лейкоенцефалопатія (ПБЛ)), ентеровірус (менінгоенцефаліт) та вірус гепатиту С (див. розділ «Особливості застосування»). Випадки ПБЛ з летальним наслідком, що траплялись після прогресування захворювання та повторного лікування, також спостерігались під час клінічних досліджень. Надходили повідомлення про випадки реактивації гепатиту В, більшість з яких спостерігались у пацієнтів, які отримували препарат Мабтера[®] в комбінації з цитотоксичною хіміотерапією. Прогресування саркоми Капоші спостерігалось у пацієнтів з уже існуючою саркомою Капоші, які отримували ритуксимаб. Ці випадки відзначалися при застосуванні препарату за незареєстрованими показаннями, а більшість пацієнтів були ВІЛ-позитивними.

Побічні реакції з боку крові

В клінічних дослідженнях монотерапії препаратом Мабтера[®], що вводився протягом 4 тижнів, відхилення в аналізі крові спостерігались у меншій частини пацієнтів і зазвичай мали легкий ступінь та оборотний характер.

Тяжка нейтропенія (ступеня 3/4) відзначалась у 4,2% пацієнтів, анемія – у 1,1%, а тромбоцитопенія – у 1,7% пацієнтів. Під час підтримувального лікування препаратом Мабтера[®] протягом 2 років про лейкопенію (5% проти 2%, ступінь 3/4) та нейтропенію (10% проти 4%, ступінь 3/4) повідомлялось частіше, ніж у групі спостереження. Частота тромбоцитопенії була низькою (<1, ступінь 3/4) у всіх групах лікування. У дослідженнях препарату Мабтера[®] в комбінації з хіміотерапією лейкопенія ступеня 3/4 (R-CHOP 88% проти CHOP 79%), нейтропенія (R-CVP 24% проти CVP 14%; R-CHOP 97% проти CHOP 88%) зазвичай спостерігались із вищою частотою порівняно із застосуванням тільки хіміотерапії. Проте вища частота нейтропенії у пацієнтів, які

отримували лікування препаратом Мабтера[®] з хіміотерапією, не асоціювалась із вищою частотою розвитку інфекцій та інвазій порівняно з пацієнтами, які отримували тільки хіміотерапію. Повідомлення щодо відмінностей стосовно випадків анемії були відсутні. Повідомлялося про окремі випадки пізньої нейтропенії, що розвивалась більше ніж через чотири тижні після останньої інфузії препарату Мабтера[®].

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.

Реакції з боку серцево-судинної системи

Реакції з боку серцево-судинної системи під час клінічних досліджень монотерапії препаратом Мабтера[®] спостерігалися у 18,8% пацієнтів, найчастіше – артеріальна гіпотензія та артеріальна гіпертензія. Були випадки аритмії ступенів 3 або 4 (в тому числі шлуночкова та надшлуночкова тахікардія) та стенокардії під час інфузій. Під час підтримувального лікування частота розладів з боку серця ступеня 3/4 була порівнянною у пацієнтів, яких лікували препаратом Мабтера[®], та в групі спостереження. Про явища з боку серця повідомлялося як про серйозні побічні реакції (включаючи фібриляцію передсердь, інфаркт міокарда, лівошлуночкову недостатність, ішемію міокарда) у 3% пацієнтів, які отримували препарат Мабтера[®], порівняно з частотою < 1% в групі спостереження. В дослідженнях застосування препарату Мабтера[®] в комбінації з хіміотерапією частота серцевої аритмії ступенів 3 та 4, переважно надшлуночкової аритмії, наприклад тахікардії та мерехтіння/тріпотіння передсердь, була вищою в групі лікування за схемою R-CHOP (14 пацієнтів, 6,9%) порівняно з групою лікування за схемою CHOP (3 пацієнти, 1,5%). Усі ці аритмії розвивались або під час інфузії препарату Мабтера[®], або асоціювались із провокуючими станами, такими як лихоманка, інфекція, гострий інфаркт міокарда чи уже існуючі захворювання дихальної та серцево-судинної систем. Відмінностей між групами лікування за схемами R-CHOP та CHOP щодо частоти явищ з боку серця ступенів 3 і 4, в тому числі серцевої недостатності, захворювань міокарда та проявів ішемічної хвороби серця, не спостерігалось.

Органи дихання

Повідомлялось про випадки інтерстиціального захворювання легень, подеколи з летальним наслідком.

Явища з боку нервової системи

Під час лікування у чотирьох пацієнтів (2%), які отримували індукційне лікування не більше 8 циклів за схемою R-CHOP і мали фактори ризику для серцево-судинної системи, на фоні першого циклу лікування розвинулися гострі розлади мозкового кровообігу тромбоемболічного генезу. Відмінностей у групах лікування щодо частоти

інших тромбоемболічних явищ не було. Для порівняння, три пацієнти (1,5%) в групі лікування за схемою СНОР мали цереброваскулярні явища, що розвинулись під час періоду подальшого спостереження.

Повідомлялося про випадки синдрому оборотної задньої енцефалопатії/синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії. Симптоми включали зорові розлади, головний біль, епілепсію та зміни психічного стану, що супроводжувались або не супроводжувались артеріальною гіпертензією. Діагноз синдрому оборотної задньої енцефалопатії/ синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії потребує підтвердження за допомогою томографії головного мозку. У випадках, про які повідомлялось, були наявні визначені фактори ризику розвитку синдрому оборотної задньої енцефалопатії/синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії, в тому числі основне захворювання пацієнта, артеріальна гіпертензія, імуносупресивна терапія та/або хіміотерапія.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

В деяких випадках у пацієнтів, які отримували препарат Мабтера[®] для лікування неходжкінської лімфоми, спостерігалась перфорація шлунково-кишкового тракту, іноді з летальним наслідком. У більшості таких випадків препарат Мабтера[®] застосовували разом з хіміотерапією.

Рівні IgG

В клінічних дослідженнях, що оцінювали підтримувальне лікування препаратом Мабтера[®] при рецидивній/рефрактерній фолікулярній лімфомі, медіана рівнів 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[®]. В групі спостереження медіана рівня IgG надалі зростала, досягаючи значення вище НМН, але залишалась незмінною в групі лікування препаратом Мабтера[®]. Частка пацієнтів з рівнями IgG нижче НМН становила близько 60% в групі прийому препарату Мабтера[®] впродовж 2 років періоду лікування, тоді як у 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 Стівенса – Джонсона, деякі з них були з летальним наслідком.

Субпопуляції пацієнтів: монотерапія препаратом Мабтера[®]

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років):

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

Масивна лімфаденопатія

У пацієнтів з масивним ураженням лімфатичних вузлів частота ПР ступеня 3/4 була вищою, ніж у тих, хто не мав масивної лімфаденопатії (25,6% проти 15,4%). Частота ПР усіх ступенів була подібною в обох групах пацієнтів.

Повторне лікування

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

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

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

Упаковка. По 1400 мг/11,7 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.

Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія