

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

МАБТЕРА®

Регистрационный номер

П N013127/01

Международное непатентованное название

Ритуксимаб

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл препарата содержит:

активное вещество: ритуксимаб – 10 мг;

вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат – 7.35 мг, полисорбат 80 – 0.70 мг, натрия хлорид – 9.00 мг, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид (до pH 6.5), вода для инъекций до 1 мл.

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое и иммуномодулирующее средство – антитела моноклональные.

Код АТХ: [L01XC02]

Иммунологические свойства

Ритуксимаб - химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-B-лимфоцитах и зрелых B-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, пре-B-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей и экспрессируется более чем в 95% случаев при B-клеточных неходжкинских лимфомах. Экспрессированный на клетке CD20 после связывания с антителом не интернализуется и перестает поступать с клеточной мембраны во внеклеточное пространство. CD20 не

циркулирует в плазме в виде свободного антигена и поэтому не конкурирует за связывание с антителом.

Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза. Ритуксимаб повышает чувствительность линий В-клеточной лимфомы человека к цитотоксическому действию некоторых химиотерапевтических препаратов *in vitro*.

Число В-клеток в периферической крови после первого введения препарата снижается ниже нормы и начинает восстанавливаться у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями через 6 месяцев, достигая нормальных значений через 9-12 месяцев после завершения терапии. У пациентов с ревматоидным артритом продолжительность снижения количества В-клеток варьирует, большинству пациентов последующую терапию назначают до полного восстановления их количества.

Антихимерные антитела выявлены у 1.1% (4 из 356) обследованных больных с неходжкинской лимфомой и у 10% - с ревматоидным артритом. Антимышинные антитела у 67 обследованных больных не выявлены.

Фармакокинетика

Неходжкинская лимфома

По данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с неходжкинской лимфомой при однократном или многократном введении Мабтеры в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР неспецифический клиренс (CL_1), специфический клиренс (CL_2 (вероятно, связанные с В-клетками или опухолевой нагрузкой) и объем распределения в плазме (V_1) составляют 0.14 л/день, 0.59 л/день и 2.7 л соответственно. Медиана терминального периода полувыведения составляет 22 дня (от 6.1 до 52 дней). Исходный уровень CD19-положительных клеток и размер опухолевого очага влияет на CL_2 ритуксимаба 375 мг/м² в/в 1 раз в неделю, в течение 4 недель. Показатель CL_2 выше у пациентов с более высоким уровнем CD19-положительных клеток или большим размером опухолевого очага. Индивидуальная вариабельность CL_2 сохраняется и после коррекции размера опухолевого очага и уровня CD19-положительных клеток. Относительно небольшие изменения показателя V_1 зависят от величины площади поверхности тела (1.53-2.32 м²) и от химиотерапии по схеме СНОР и составляют 27.1% и 19.0%, соответственно. Возраст, пол, расовая принадлежность, общее состояние по шкале ВОЗ не влияют на фармакокинетику ритуксимаба. Таким образом, коррекция дозы

ритуксимаба в зависимости от выше перечисленных факторов значимо не влияет на фармакокинетическую вариабельность.

Средняя максимальная концентрация (C_{max}) возрастает после каждой инфузии: после первой инфузии составляет 243 мкг/мл, после четвертой инфузии - 464.7 мкг/мл, а после восьмой - 550 мкг/мл. Минимальная и максимальная концентрации препарата обратно пропорционально коррелируют с исходным числом CD19-положительных В-клеток и величиной опухолевой нагрузки. При эффективном лечении медиана равновесной концентрации препарата выше. Медиана равновесной концентрации препарата выше у пациентов с гистологическими подтипами опухоли В, С и D (классификация IWF), чем с подтипом А. Следы ритуксимаба можно обнаружить в организме в течение 3-6 месяцев после последней инфузии.

Фармакокинетический профиль ритуксимаба (6 инфузий по 375 мг/м²) в комбинации с 6 циклами химиотерапии СНОР был практически таким же, как и при монотерапии.

Хронический лимфолейкоз

Средняя максимальная концентрация (C_{max}) после пятой инфузии ритуксимаба в дозе 500 мг/м² составляет 408 мкг/мл.

Ревматоидный артрит

После двух в/в инфузий по 1000 мг с двухнедельным перерывом C_{max} ритуксимаба – 369 мкг/мл, средний T1/2 – 19.2-20.8 дней, средний системный клиренс – 0.23 л/сутки и объем распределения в равновесном состоянии – 4.6 л.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пол: объем распределения и клиренс ритуксимаба с поправкой на площадь поверхности тела у мужчин несколько больше, чем у женщин, коррекции дозы ритуксимаба не требуется.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью: фармакокинетические данные у больных с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

Показания

Неходжкинская лимфома

Рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная. Фолликулярная лимфома III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов.

Фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию.

CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР.

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию.

Рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией.

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО- α).

Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены.

Противопоказания

Гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата или к белкам мыши.

Острые инфекционные заболевания, выраженный первичный или вторичный иммунодефицит.

С осторожностью

Дыхательная недостаточность в анамнезе или опухолевая инфильтрация легких; число циркулирующих злокачественных клеток > 25 тыс./мкл или высокая опухолевая нагрузка; нейтропения (менее 1.5 тыс./мкл), тромбоцитопения (менее 75 тыс./мкл); хронические инфекции.

Беременность и период кормления грудью

Иммуноглобулины G (IgG) способны проникать через плацентарный барьер.

Не выявлено признаков эмбриотоксичности у животных.

Ритуксимаб вызывает истощение пула В-клеток у новорожденных животных в постнатальном периоде.

Уровень В-клеток у новорожденных при назначении Мабтеры женщинам во время беременности не изучался.

Соответствующие данные, полученные в контролируемых исследованиях у беременных женщин отсутствуют, однако у некоторых новорожденных, матери которых получали ритуксимаб во время беременности, наблюдались временное истощение пула В-клеток и

лимфоцитопения. В связи с этим Мабтеру не следует назначать беременным женщинам, если только возможные преимущества терапии не превышают потенциальный риск.

В период лечения и в течение 12 месяцев после окончания лечения Мабтерой женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции.

Неизвестно, выделяется ли ритуксимаб с грудным молоком. Учитывая, что иммуноглобулины класса IgG, циркулирующие в крови матери, выделяются с грудным молоком, Мабтеру не следует применять в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Правила приготовления и хранения раствора

Необходимое количество препарата набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации (1-4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0.9% раствором натрия хлорида для инфузий или 5% раствором декстрозы (растворы должны быть стерильными и апиrogenными). Для перемешивания аккуратно переворачивают флакон (пакет) во избежание пенообразования. Перед введением необходимо осмотреть раствор на предмет отсутствия посторонних примесей или изменения окраски.

Врач отвечает за приготовление, условия и время хранения готового раствора до его использования.

Так как Мабтера не содержит консервантов, приготовленный раствор необходимо использовать немедленно.

Приготовленный инфузионный раствор Мабтеры физически и химически стабилен в течение 12 ч при комнатной температуре или в течение не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С.

Мабтеру вводят внутривенно, инфузионно (медленно), через отдельный катетер. Нельзя вводить в/в болюсно или в виде в/в инъекций.

Рекомендуемая начальная скорость *первой инфузии* 50 мг/ч, в дальнейшем ее можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч.

Последующие инфузии можно начинать со скорости 100 мг/ч и увеличивать ее на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.

Перед каждой инфузией Мабтеры необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин). Если Мабтера не применяется в комбинации с химиотерапией, содержащей кортикостероиды, то в состав премедикации также входят глюкокортикоиды.

Коррекция дозы в ходе терапии

Снижать дозу ритуксимаба не рекомендуется. Если Мабтера вводится в комбинации с химиотерапией, снижение дозы химиотерапевтических препаратов проводят в соответствии со стандартными рекомендациями.

Стандартный режим дозирования

Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная

Первоначальная терапия:

- монотерапия взрослых больных: 375 мг/м² 1 раз в неделю, в течение 4 недель;
- в комбинации с химиотерапией по любой схеме: 375 мг/м² в первый день цикла химиотерапии после в/в введения кортикостероида в качестве компонента терапии, в течение:

- 8 циклов (цикл: 21 день) при схеме R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон);
- 8 циклов (цикл: 28 дней) при схеме R-MCP (ритуксимаб, митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон);
- 8 циклов (цикл: 21 день) при схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон); в случае достижения полной ремиссии после 4 цикла возможно ограничиться 6 циклами
- 6 циклов (цикл: 21 день) при схеме R-CHVP-Interferon (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, тенипозид, преднизолон+ интерферон)

Повторное применение в случае рецидива (у пациентов, ответивших на первый курс терапии): 375 мг/м² 1 раз в неделю, в течение 4 недель.

Поддерживающая терапия: после ответа на индукционную терапию 375 мг/м² 1 раз в 3 месяца, не более 2 лет или до прогрессирования заболевания.

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома

В комбинации с химиотерапией по схеме CHOP: 375 мг/м² в первый день каждого цикла химиотерапии после в/в введения кортикостероида, 8 циклов. Другие компоненты схемы CHOP (циклофосфамид, доксорубин и винкристин) вводят после назначения Мабтеры.

Хронический лимфолейкоз

В комбинации с химиотерапией (у пациентов ранее не получавших стандартную терапию и при рецидивирующем/ химиоустойчивом лимфолейкозе): 375 мг/м² в первый день первого цикла, затем 500 мг/м² в первый день каждого последующего цикла, 6 циклов. Химиотерапию проводят после введения Мабтеры (см. раздел «Эффективность» подраздел «Хронический лимфолейкоз»).

Для снижения риска возникновения синдрома лизиса опухоли рекомендуется профилактическое обеспечение адекватной гидратации и введение урикостатилов за 48

часов до начала терапии. У пациентов с хроническим лимфолейкозом и уровнем лимфоцитов > 25 тыс. /мкл рекомендуется в/в введение преднизона/преднизолона в дозе 100 мг за 1 час до инфузии Мабтеры для снижения частоты и тяжести острых инфузионных реакций и/или синдрома высвобождения цитокинов.

Ревматоидный артрит

Первоначальная терапия: 1000 мг в/в капельно, медленно, через 30 мин после в/в введения метилпреднизолона 100 мг, 1 раз в 2 недели, курс - 2 инфузии.

Повторное применение: возможно через 6-12 месяцев и более после первого курса терапии; 1000 мг 1 раз в 2 недели, курс - 2 инфузии.

Дозирование в особых случаях

Пожилрой возраст

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Эффективность

Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная

Монотерапия

Первоначальная терапия, 4 недели

У больных с рецидивирующей или химиоустойчивой В-клеточной неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности или фолликулярной, получавших Мабтеру в дозе 375 мг/м² в виде четырех внутривенных инфузий один раз в неделю, суммарная частота ремиссии составила 48%, полной ремиссии – 6%, частичной ремиссии – 42%.

Медиана времени до прогрессирования заболевания – 13 месяцев.

Суммарная частота ремиссии у пациентов с гистологическими подтипами опухоли В, С и D (классификация IWF) была выше, чем с подтипом А (58% и 12%, соответственно); у больных с диаметром наибольшего опухолевого очага менее 5 см – выше, чем при диаметре очага более 7 см (53% и 38%, соответственно) и у больных с химиочувствительным рецидивом – выше, чем с химиоустойчивым, продолжительность ремиссии менее 3 месяцев (53% и 36%, соответственно). Суммарная частота ремиссии у пациентов после аутологичной пересадки костного мозга 78% по сравнению с 43% у пациентов без пересадки костного мозга. Частота ответа на терапию Мабтерой не коррелирует с возрастом, полом, степенью злокачественности, массивным поражением, локализацией поражений и уровнем ЛДГ. Получена статистически значимая корреляция между частотой ответа и поражением костного мозга: 40% пациентов с поражением костного мозга отвечали на терапию по сравнению с 59% пациентов без вовлечения костного мозга (p=0.0186).

Первоначальная терапия, 8 недель

У пациентов с рецидивирующей или химиоустойчивой В-клеточной неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности или фолликулярной общий ответ равен 57%, медиана времени до прогрессирования заболевания при ответе на терапию составляет 19.4 месяцев (диапазон от 5.3 до 38.9 месяцев).

Первоначальная терапия при заболевании с массивным поражением, 4 недели

У пациентов с рецидивирующей или химиоустойчивой В-клеточной неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности или фолликулярной с массивным поражением (диаметр опухолевого очага ≥ 10 см) общий ответ составляет 36% и медиана времени до прогрессирования заболевания у ответивших пациентов – 9.6 месяцев (диапазон 4.5-26.8 месяцев).

Повторная терапия, 4 недели

Частота ремиссии у повторно леченных больных сопоставима с таковой при первом курсе терапии. У пациентов с рецидивирующей или химиоустойчивой В-клеточной неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности или фолликулярной с объективным ответом на предшествующее лечение Мабтерой при ее повторном назначении общий ответ на лечение достигал 38%, медиана времени до прогрессирования заболевания у ответивших – 17.8 месяцев.

Комбинация с химиотерапией

При назначении комбинированной терапии R-CVP (Мабтера 375 мг/м^2 в первый день каждого цикла, циклофосфамид 750 мг/м^2 , винкристин 1.4 мг/м^2 до 2 мг/сутки в первый день цикла и преднизолон $40 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$, 1-5 день, каждые 3 недели, всего 8 циклов) главный критерий эффективности – время до неудачи терапии увеличилось с 6.6 до 27 месяцев ($p < 0.0001$). Частота ответа (полный ответ, неподтвержденный полный ответ, частичный ответ) в группе R-CVP составила 80.9% по сравнению с 57.2% ($p < 0.0001$). Медиана продолжительности ответа составила 37.7 месяца в группе R-CVP и 13.5 месяцев в группе CVP ($p < 0.0001$). Через 53 месяца частота выживаемости составила 80.9% в группе с R-CVP по сравнению с 71.1% в группе CVP.

Мабтера увеличивает время до назначения новой терапии, до прогрессирования заболевания или смерти, с 14.7 до 33.6 месяцев ($p < 0.0001$). При назначении Мабтеры в комбинации с другими схемами химиотерапии (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α) значительно увеличиваются частота ответа, общая выживаемость и временные параметры (суммированы в таблице 1).

Таблица 1. Результаты эффективности комбинации Мабтеры и различных схем химиотерапии при фолликулярной лимфоме.

| Лечение, n | Медиана периода наблюдения, мес | Суммарная частота ремиссии, | Полный ответ, % | Медиана время до неудачи терапии/ выживаемость без прогрессирования/ «бессобытийной» выживаемости, мес | Общая выживаемость, % |
|---|---------------------------------|-----------------------------|-----------------|---|---|
| CVP, 159 R-CVP, 162 | 53 | 57 81 | 10 41 | Медиана времени до прогрессирования заболевания или смерти: 14.7 33.6 p<0.0001 | 53 мес 71.1 80.9 p=0.029 |
| CHOP, 205 R-CHOP, 223 | 18 | 90 96 | 17 20 | Медиана времени до прогрессирования заболевания или смерти: 2.6 года не достигнуто p<0.001 | 18 мес 90 95 p=0.016 |
| MCP, 96 R-MCP, 105 | 47 | 75 92 | 25 50 | Медиана выживаемости без прогрессирования 28.8 не достигнуто p<0.0001 | 48 мес 74 87 p=0.0096 |
| | | | | Медиана «бессобытийной» выживаемости: | 42 мес |
| CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175 | 42 | 85 94 | 49 76 | 36 не достигнуто p<0.0001 | 84 91 p=0.029 |

Преимущества комбинации Мабтеры с СVP наблюдались у всех больных, независимо от возраста, количества экстранодальных поражений, вовлечения костного мозга, повышения уровня ЛДГ, β_2 -микроглобулина, наличия В-симптомов, массивного поражения, количества пораженных узлов, уровня гемоглобина, значений международного прогностического индекса (IPI) и индекса FLIPI у больных с фолликулярной лимфомой.

Поддерживающая терапия

У пациентов с рецидивирующей или резистентной к терапии фолликулярной неходжкинской лимфомой после индукционной терапии R-СНОР или СНОР поддерживающая терапия Мабтерой значительно и статистически значимо увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания до 42.2 месяцев по сравнению с 14.3 месяцев у пациентов, не получавших поддерживающую терапию, снижает риск прогрессирования заболевания или смерти на 61%. Ожидаемый уровень выживания без прогрессирования через 12 месяцев в группе поддерживающей терапии составил 78% по сравнению с 57% в контрольной группе, не получавшей поддерживающую терапию Мабтерой. Поддерживающая терапия Мабтерой снижает риск смерти на 56%, время до назначения новой схемы терапии (38.8 месяцев по сравнению с 20.1 месяцами) и риск назначения новой схемы терапии на 50%.

У пациентов с полным или неподтвержденным полным ответом назначение Мабтеры в качестве поддерживающей терапии значительно увеличивает выживаемость без признаков заболевания с 16.5 до 53.7 месяцев и снижает риск рецидива на 67%.

Преимущества поддерживающей терапии Мабтерой получены для всех подгрупп пациентов независимо от типа индукционной терапии (СНОР или R-СНОР), ответа на индукционную терапию (полный или частичный ответ), от возраста, пола, стадии заболевания, значений IPI, FLIPI, В-симптомов, вовлечения костного мозга, количества пораженных лимфоузлов и экстранодальных очагов, числа предшествующих режимов терапии, лучшего ответа на терапию, уровня ЛДГ, гемоглобина и β_2 микроглобулина, за исключением подгруппы пациентов с массивным поражением.

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома

Применение схемы R-СНОР (Мабтера 375 мг/м² в первый день цикла в комбинации с СНОР: циклофосфамид 750 мг/м², доксорубин 50 мг/м², винкристин 1.4 мг/м² до максимум 2 мг в первый день цикла и преднизолон 40 мг/м²/сутки, 1-5 день, каждые 3 недели, всего 8 циклов) у нелеченных пациентов пожилого и старческого возраста (от 60 до 80 лет) приводит к статистически достоверному увеличению «бессобытийной» выживаемости с 13 до 35 месяцев, по сравнению с использованием только схемы СНОР

($p=0.0001$) (к «событиям» относят летальные исходы, рецидивы или прогрессирование лимфомы, а также назначение новой схемы терапии). Применение схемы R-СНОР снижает риск указанных событий на 41%. Медиана продолжительности наблюдения составила 31 месяц. Общая выживаемость в группе R-СНОР достоверно увеличилась до 68.2% по сравнению с 57.4% в группе СНОР, при этом риск летального исхода снизился на 32% ($p=0.0071$). Терапия по схеме R-СНОР превосходила схему СНОР по частоте полной ремиссии к концу курса лечения (76.2% и 62.4%, соответственно; $p=0.0028$). Риск прогрессирования заболевания в группе R-СНОР снижался на 46%, а риск рецидива – на 51%.

Преимущества схемы R-СНОР не зависят от пола, возраста, значения международного прогностического индекса с поправкой на возраст, ECOG, β_2 микроглобулина, ЛДГ, альбумина, В-симптомов, массивного поражения, вовлечения в процесс костного мозга и экстранодального поражения.

Хронический лимфолейкоз

Применение схемы R-FC (Мабтера 375 мг/м^2 в первый день первого цикла, за один день до начала химиотерапии, и 500 мг/м^2 в первый день каждого последующего цикла в комбинации с FC: флударабин 25 мг/м^2 , циклофосфамид 250 мг/м^2 , 1-3 день, каждые 4 недели, всего 6 циклов) у нелеченных пациентов приводит к значительному и статистически значимому увеличению выживаемости без прогрессирования заболевания с 32 до 40 месяцев ($p<0.0001$) по сравнению с использованием только схемы FC.

Выживаемость без прогрессирования заболевания увеличивалась независимо от исходного прогностического индекса. В группе R-FC улучшалась и общая выживаемость, однако для подтверждения этого требуется более продолжительный период наблюдения ($p=0.0427$).

Таблица 2. Результаты эффективности R-FC в первой линии терапии хронического лимфолейкоза (медиана продолжительности наблюдения 20.7 мес).

| Критерий эффективности | Медиана времени до наступления события (мес), оценка значения по методу Каплана-Майера | | | Снижение риска |
|--|--|-----------------|------------|----------------|
| | FC (N = 407) | R-FC (N=403) | p-значение | |
| <i>Выживаемость без прогрессирования заболевания</i> | 32.2 | 39.8 | <0.0001 | 44% |

| | | | | |
|---|--------------|--------------|-------------------|------------|
| <i>Общая выживаемость</i> | <i>NR</i> | <i>NR</i> | <i>0.0427</i> | <i>36%</i> |
| <i>«Бессобытийная» выживаемость</i> | <i>31.1</i> | <i>39.8</i> | <i><0.0001</i> | <i>45%</i> |
| <i>Частота ответа (ПО, нЧО, или ЧО)</i> | <i>72.7%</i> | <i>86.1%</i> | <i><0.0001</i> | <i>n.a</i> |
| <i>Частота ПО</i> | <i>17.2%</i> | <i>36.0%</i> | <i><0.0001</i> | <i>n.a</i> |
| <i>Продолжительность ответа*</i> | <i>34.7</i> | <i>40.2</i> | <i>0.0040</i> | <i>39%</i> |
| <i>Выживаемость без признаков заболевания**</i> | <i>NR</i> | <i>NR</i> | <i>0.7882</i> | <i>7%</i> |
| <i>Период времени до нового курса лечения хронического лимфолейкоза</i> | <i>NR</i> | <i>NR</i> | <i>0.0052</i> | <i>35%</i> |
| <p>Частота ответа и ПО проанализированы с помощью метода хи-квадрат; *применимо только к пациентам с ПО, нЧО и ЧО, достигнутым к концу лечения; NR – не достигнуто; n.a. - не применимо; **применимо только к пациентам с ПО, достигнутым к концу лечения.</p> | | | | |

При рецидивирующем/химиоустойчивом хроническом лимфолейкозе выживаемость без прогрессирования заболевания в группе R-FC составила 30.6 месяцев, а в группе FC – 20.6 месяцев ($p < 0.0002$). Выживаемость без прогрессирования заболевания увеличивалась независимо от исходного прогностического индекса. В группе R-FC незначительно улучшалась и общая выживаемость по сравнению с группой FC.

Таблица 3. Результаты эффективности R-FC у пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом (медиана продолжительности наблюдения 25.3 мес).

| | | |
|----------|--|----------------|
| Критерий | Медиана время до наступления события (мес), оценка значения по методу Каплана- | Снижение риска |
|----------|--|----------------|

| эффективности | Майера | | | |
|---|-----------------|-----------------|------------|-----|
| | FC (N = 276) | R-FC (N=276) | p-значение | |
| <i>Выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБПЗ)</i> | 20.6 | 30.6 | 0.0002 | 45% |
| <i>Общая выживаемость</i> | 51.9 | NR | 0.2874 | 17% |
| <i>«Бессобытийная» выживаемость</i> | 19.3 | 28.7 | 0.0002 | 36% |
| <i>Частота ответа (ПО, нЧО, или ЧО)</i> | 58.0% | 69.9% | 0.0034 | n.a |
| <i>Частота ПО</i> | 13.0% | 24.3% | 0.0007 | n.a |
| <i>Продолжительность ответа*</i> | 27.6 | 39.6 | 0.0252 | 31% |
| <i>Выживаемость без признаков заболевания**</i> | 42.2 | 39.6 | 0.8842 | -6% |
| <i>Период времени до нового курса лечения хронического лимфолейкоза</i> | 34.2 | NR | 0.0024 | 35% |
| <p>Частота ответа и ПО проанализированы с помощью метода хи-квадрат; NR – не достигнуто; n.a. - не применимо; *применимо только к пациентам с ПО, нЧО и ЧО как наилучший общий ответ; **применимо только к пациентам с ПО как наилучший общий ответ.</p> | | | | |

Применение Мабтеры в комбинации с другими схемами химиотерапии (включая СНОР, FCM, PC, PCM, бендамустин и кладрибин) при хроническом лимфолейкозе также показало высокую частоту полного ответа и увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания без значительного увеличения токсичности лечения.

Ревматоидный артрит

Ритуксимаб в комбинации с метотрексатом существенно снижает активность заболевания. Клинический эффект не менее 20% по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР20) по сравнению с монотерапией метотрексатом отмечен у большинства больных, независимо от титра ревматоидного фактора, возраста, пола, площади поверхности тела, расы, предшествующей терапии и активности заболевания. Клинически и статистически значимое улучшение при терапии Мабтерой отмечено в отношении всех критериев АКР: числа отекающих и болезненных суставов, болевого индекса, С-реактивного белка, ревматоидного фактора, наряду с улучшением общей оценки эффективности лечения по мнению врача и пациента, оценки интенсивности боли по мнению пациента, индекса степени потери трудоспособности.

Ритуксимаб существенно снижает индекс активности заболевания DAS28. Хороший и умеренный ответ по критериям EULAR был достигнут у значительно большего числа пациентов при назначении Мабтеры с метотрексатом по сравнению с монотерапией метотрексатом.

Пациенты, получившие терапию препаратом Мабтера, отмечали значительное улучшение индекса нетрудоспособности (по опроснику оценки здоровья – HAQ-DI), слабости (FACIT-F) и улучшение как физических, так и психических показателей по опроснику SF-36.

При назначении ритуксимаба отмечается значительное снижение концентрации ревматоидного фактора (диапазон 45-64%). Концентрация иммуноглобулинов, количество лимфоцитов, лейкоцитов оставались в пределах нормальных значений, за исключением преходящего снижения количества лейкоцитов в течение первых четырех недель от начала терапии. Как при монотерапии Мабтерой, так и в комбинации с метотрексатом отмечено значительное снижение маркеров воспаления (ИЛ-6, ЦРБ, белок амилоид сыворотки типа А, протеин S100 изотипы А8 и А9).

Частота ответа на терапию Мабтерой у повторно леченных больных сопоставима с таковой при первом курсе терапии.

При назначении Мабтеры в комбинации с метотрексатом пациентам с неадекватным ответом на терапию ингибиторами фактора некроза опухолей (ФНО- α) отмечалось значительное уменьшение прогрессирования структурных изменений в суставах (по данным рентгенологических исследований) по сравнению с монотерапией метотрексатом. Рентгенологическое прогрессирование оценивалось по модифицированному методу Шарпа с подсчетом количества эрозий и степени сужения суставной щели.

Побочное действие

Для оценки частоты побочных реакций используются следующие критерии:

очень часто $\geq 10\%$, *часто* $\geq 1\% - < 10\%$, *нечасто* $\geq 0.1\% - < 1\%$.

Мабтера при терапии неходжкинской лимфомы низкой степени злокачественности или фолликулярной - монотерапия/поддерживающая терапия.

Сообщения о побочных реакциях поступали в течение 12 месяцев после монотерапии и до 1 месяца после поддерживающей терапии Мабтерой.

Инфекции: очень часто - бактериальные и вирусные инфекции;

часто - инфекции дыхательных путей*, пневмония*, сепсис, опоясывающий герпес*, инфекции, сопровождающиеся повышением температуры*, грибковые инфекции, инфекции неизвестной этиологии.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: очень часто - лейкопения, нейтропения; *часто* - тромбоцитопения, анемия;

нечасто - лимфоаденопатия, нарушение свертываемости крови, транзиторная парциальная апластическая анемия, гемолитическая анемия.

Со стороны органов дыхания: часто - ринит, бронхоспазм, кашель, респираторные заболевания, одышка;

нечасто - гипоксия, нарушение функции легких, облитерирующий бронхиолит, астма.

Со стороны организма в целом, иммунной системы и нарушения, возникающие в месте введения: очень часто – лихорадка, озноб, астения, ангионевротический отек;

часто - першение в горле, реакции гиперчувствительности, боли в спине, боли в грудной клетке, боли в области шеи, боли, боли в очагах опухоли, гриппоподобный синдром, приливы, слабость; периферические отеки, отеки лица, снижение веса;

нечасто – увеличение живота, боли в месте инъекции.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота;

часто - рвота, диарея, диспепсия, отсутствие аппетита, дисфагия, стоматит, запор, боли в животе.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, тахикардия, аритмия, мерцание предсердий*, вазодилатация, инфаркт миокарда*, кардиальная патология*;

нечасто - левожелудочковая сердечная недостаточность*, желудочковая и наджелудочковая тахикардия*, брадикардия, ишемия миокарда*, стенокардия*.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль;

часто - головокружение, парестезии, гипестезии, нарушение сна;

Со стороны психической сферы: часто - чувство тревоги, возбуждение;

нечасто - нервозность, депрессия, извращение вкуса.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто - миалгия, артралгия, мышечный гипертонус.

Со стороны эндокринной системы: часто - гипергликемия.

Со стороны кожи и ее придатков: очень часто - зуд, сыпь;

часто - крапивница, повышенное потоотделение ночью, потливость, алопеция*.

Со стороны органов чувств: часто - нарушения слезоотделения, конъюнктивит, боль и шум в ушах.

Со стороны лабораторных показателей: очень часто - снижение уровня IgG;

часто - повышение активности ЛДГ, гипокальциемия, гипергликемия

(* - частота указана только для побочных реакций ≥ 3 степени тяжести в соответствии с критериями токсичности Национального института рака (NCI-CTC))

Мабтера в комбинации с химиотерапией (R-CHOP, R-CVP, R-FC) при неходжкинской лимфоме и хроническом лимфолейкозе

Ниже приведены тяжелые побочные реакции дополнительно к тем, которые наблюдались при монотерапии/поддерживающей терапии и/или встречающиеся с более высокой частотой.

Инфекции: очень часто – бронхит; *часто* – острый бронхит, синусит, гепатит В* (реактивация и первичная инфекция).

Со стороны системы крови и лимфатической системы: очень часто - фебрильная нейтропения, тромбоцитопения; *часто* – панцитопения, гранулоцитопения.

Со стороны кожи и ее придатков: очень часто – алопеция; *часто* – кожные заболевания.

Со стороны организма в целом, иммунной системы и нарушения, возникающие в месте введения: часто – утомляемость, озноб.

(* - частота указана на основании наблюдений при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза по схеме R-FC)

Ниже приведены нежелательные явления, встречавшиеся при терапии Мабтерой с одинаковой частотой (или реже), по сравнению с контрольной группой:

гематотоксичность, нейтропенические инфекции, инфекции мочевыводящих путей, септический шок, суперинфекции легких, инфекция имплантатов, стафилококковая септицемия, слизистые выделения из носа, отек легких, сердечная недостаточность, нарушения чувствительности, венозный тромбоз, в т.ч. тромбоз глубоких вен конечностей, мукозит, отек нижних конечностей, снижение фракции выброса левого желудочка, повышение температуры, ухудшение общего самочувствия, падение, полиорганная недостаточность, бактериемия, декомпенсация сахарного диабета.

Профиль безопасности Мабтеры в комбинации с химиотерапией по схемам MCP, CHVP-IFN не отличается от такового при комбинации препарата с CVP, CHOP или FC в соответствующих популяциях.

Инфузионные реакции

Монотерапия Мабтерой (в течение 4 недель)

Инфузионные реакции включают озноб, дрожь, слабость, одышку, тошноту, сыпь, приливы, артериальную гипотензию, лихорадку, зуд, крапивницу, ощущение раздражения языка или отек гортани (ангионевротический отек), ринит, рвоту, боли в очагах опухоли, головную боль, бронхоспазм. Чаще развиваются при первых инфузиях. Частота инфузионных реакций снижается с 77% (из них 7% - 3 и 4 степени тяжести) при первой инфузии до 30% (2% - 3 и 4 степени тяжести) при четвертой и до 14% (отсутствие реакций 3 и 4 степени тяжести) при восьмой инфузии.

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

У 41% пациентов наблюдались несерьезные явления, напоминающие инфузионные реакции и включали, главным образом, астению, лихорадку, гриппоподобный синдром, боль, а у 7% - реакции гиперчувствительности. Серьезные инфузионные реакции отмечались менее чем у 1% пациентов.

Мабтера в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжжинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжжинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

Инфузионные реакции 3 и 4 степени тяжести во время инфузии или в течение 24 ч после инфузии Мабтеры отмечались во время первого цикла химиотерапии у 12% больных. К 8-му циклу химиотерапии частота инфузионных реакций уменьшилась до менее 1%.

Инфузионные реакции дополнительно к указанным выше (при монотерапии Мабтерой) включали: диспепсию, сыпь, артериальную гипертензию, тахикардию, признаки синдрома лизиса опухоли, в отдельных случаях – инфаркт миокарда, фибрилляцию предсердий, отек легких и острую обратимую тромбоцитопению.

Инфекции

Монотерапия Мабтерой (в течение 4 недель)

Мабтера вызывает истощение пула В-клеток у 70-80% больных и снижение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке у небольшого числа пациентов. Инфекционные осложнения (все, независимо от причины) развиваются у 30.3% пациентов: у 18.8% - бактериальные инфекции, у 10.4% - вирусные инфекции, у 1.4% - грибковые инфекции, у 5.9% - инфекции без уточненной этиологии (у одного пациента могли быть различные инфекции). Тяжелые инфекции (3 и 4 степени тяжести), включая сепсис, отмечены у 3.9%

пациентов: во время терапии (1.4%) и во время наблюдения без лечения (2.5%).

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

У 45% пациентов возникают инфекции 1-4 степени, при этом тяжелые инфекции (3-4 степени) встречаются у 11% пациентов. К тяжелым инфекциям, встречавшимся у более 1% пациентов, относились пневмония (2%), инфекции дыхательных путей (2%), фебрильная инфекция (1%), опоясывающий герпес (1%). В большинстве случаев инфекций (любой степени тяжести) инфицирующий агент не был установлен или изолирован. Среди инфекций с установленной этиологией чаще всего встречались бактериальные (10%), вирусные (11%) и грибковые (4%). Не наблюдалось увеличения случаев инфекционных осложнений при поддерживающей терапии продолжительностью 2 года.

Мабтера в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжжинской лимфоме; R-СНОР при диффузной В-крупноклеточной неходжжинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

При комбинации Мабтеры с химиотерапией по схеме CVP инфекции возникали у 33% пациентов во время лечения и спустя 28 дней после окончания терапии, по сравнению с 32% пациентов, получавших только CVP. Наиболее частыми были инфекции верхних дыхательных путей (12.4%) (чаще всего назофарингит). Серьезные инфекции наблюдались у 4.3% пациентов; угрожающие жизни инфекции не зарегистрированы. Доля больных с инфекциями 2-4 степени тяжести и/или фебрильной нейтропенией в группе R-СНОР составила 55.4%, а в группе СНОР – 51.5%. Случаи фебрильной нейтропении без сопутствующей документированной инфекции в ходе терапии отмечены у 20.8% пациентов, получавших R-СНОР, и у 15.3% пациентов, получавших СНОР. Суммарная частота инфекций 2-4 степени тяжести в группе R-СНОР составила 45.5%, в группе СНОР – 42.3%, при этом не отмечено разницы в заболеваемости системными бактериальными и грибковыми инфекциями. Частота грибковых инфекций 2-4 степени тяжести в группе R-СНОР была выше, чем в группе СНОР (4.5% и 2.6%, соответственно); эта разница была обусловлена более высокой частотой локальных кандидозов в ходе терапии. Частота герпетической инфекции 2-4 степени тяжести, в том числе с поражением глаз, была выше в группе R-СНОР (4.5%), чем в группе СНОР (1.5%), в 7 из 9 случаев, отмечавшихся в группе R-СНОР, данное заболевание возникло на этапе терапии. У пациентов с хроническим лимфолейкозом общая частота инфекций 3-4 степени во время лечения и спустя 28 дней по окончании терапии в группе R-FC не отличалась от группы FC как в первой линии терапии (18% и 17%, соответственно), так и при рецидивирующем и химиоустойчивом лимфолейкозе (19% и 18%, соответственно).

Частота гепатита В (реактивация и первичная инфекция) 3-4 степени тяжести в группе R-FC составила 2%, а в группе FC – 0%.

Со стороны системы крови

Монотерапия Мабтерой (в течение 4 недель)

Тяжелая тромбоцитопения (3 и 4 степень тяжести) отмечена у 1.7% больных, тяжелая нейтропения – у 4.2% больных и анемия тяжелой степени тяжести (3 и 4 степень тяжести) - у 1.1% больных. Сообщалось так же о единичном случае транзиторной апластической анемии и 2 случаях гемолитической анемии.

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

Лейкопения (любой степени тяжести) отмечена у 29% больных, нейтропения - 23% больных. Лейкопения (3 и 4 степени тяжести) наблюдалась у 5% больных, а нейтропения (3 и 4 степени тяжести) - у 10%. Частота возникновения тромбоцитопении (3-4 степени тяжести) была низкой (в группе Мабтеры <1%, в контрольной группе - 1%).

Мабтера в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

Тяжелая нейтропения (3 и 4 степени тяжести) при R-CVP встречалась у 24% больных, у 3.1% больных потребовалось медицинское вмешательство. Более высокая частота нейтропении в группе R-CVP не приводит к увеличению частоты инфекций. Тяжелая нейтропения 3 и 4 степени тяжести отмечались чаще в группе R-CHOP, чем в группе CHOP (97% и 88%, соответственно). При хроническом лимфолейкозе в группе R-FC нейтропения (3 и 4 степени тяжести) встречалась у 30% ранее нелеченных пациентов, а в группе FC - у 19% пациентов. У пациентов с рецидивирующим или химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом частота нейтропении 3 и 4 степени тяжести была несколько выше: 42% в группе R-FC и 40% в группе FC.

Тяжелая лейкопения (3 и 4 степени тяжести) отмечалась чаще в группе R-CHOP, чем в группе CHOP (88% и 79%, соответственно). При первой линии терапии хронического лимфолейкоза в группе R-FC лейкопения (3 и 4 степени тяжести) встречалась чаще, чем в группе FC (23% и 12 %, соответственно). У пациентов с рецидивирующим или химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом общая частота лейкопении в группах R-FC и FC не различалась (4% и 3%, соответственно).

Тяжелая анемия и тромбоцитопения (3 и 4 степени тяжести): значимой разницы в частоте анемии 3 и 4 степени тяжести в группах не было (0.6% в группе R-CVP и 1.9% в группе CVP; 19% в группе CHOP и 14% в группе R-CHOP). При первой линии терапии хронического лимфолейкоза анемия 3 и 4 степени тяжести встречалась у 4% пациентов в

группе R-FC и 7% в группе FC; при рецидивирующем или химиоустойчивом хроническом лимфолейкозе у 12% пациентов в группе R-FC и 13% в группе FC. Отсутствовала значимая разница и в частоте тромбоцитопении (1.2% в группе R-CVP и 0% в группе CVP; 15% в группе CHOP и 16% в группе R-CHOP; 7% в группе R-FC и 10% в группе FC при первой линии терапии хронического лимфолейкоза и 11% в группе R-FC и 9% в группе FC при рецидивирующем/ химиоустойчивом хроническом лимфолейкозе).

Время до разрешения всех гематологических нарушений в двух терапевтических группах было сопоставимым.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Монотерапия Мабтерой (в течение 4 недель)

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены у 18.8%.

Наиболее часто встречаются артериальная гипо- и гипертензия. В единичных случаях наблюдалось нарушение сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести (включая, желудочковую и суправентрикулярную тахикардию) и стенокардия, осложнившаяся инфарктом миокарда через 4 дня (у пациента с инфарктом миокарда в анамнезе).

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

Частота сердечно-сосудистых нарушений 3 и 4 степени тяжести была сходной у больных, получавших Мабтеру, и не получавших ее (5% и 4%, соответственно). Серьезные сердечно-сосудистые нарушения возникали у менее 1% больных, не получавших Мабтеру, и у 3% больных, получавших препарат (мерцательная аритмия у 1%, инфаркт миокарда у 1%, левожелудочковая недостаточность у <1%, ишемия миокарда у <1%).

Мабтера в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

Общая частота сердечно-сосудистых нарушений была сходной у больных, получавших CVP (5%) и R-CVP (4%).

Частота нарушений сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести, главным образом суправентрикулярных аритмий (тахикардия, трепетание и мерцание предсердий), в группе R-CHOP была выше (6.9%), чем в группе CHOP (1.5%). Все аритмии развивались либо в связи с инфузией Мабтеры, либо были связаны с такими предрасполагающими состояниями, как лихорадка, инфекция, острый инфаркт миокарда или сопутствующими заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Группы R-CHOP и CHOP не различались между собой по частоте других кардиологических нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести, включая сердечную недостаточность, заболевания миокарда и манифестацию ишемической болезни сердца.

Общая частота сердечно-сосудистых нарушений 3 и 4 степени тяжести была низкой как при первой линии терапии хронического лимфолейкоза (4% в группе R-FC и 3% в группе FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (4% в группе R-FC и 4% в группе FC).

Нервная система

Мабтера в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

В ходе первого цикла терапии у 4 больных (2%) из группы R-CHOP с сердечно-сосудистыми факторами риска развились тромбоэмболические нарушения мозгового кровообращения, в отличие от 1.5% у пациентов в группе CHOP в период наблюдения без лечения. Разница между группами в частоте других тромбоэмболий отсутствовала.

Общая частота неврологических нарушений 3 и 4 степени тяжести была низкой как при первой линии терапии хронического лимфолейкоза (4% в группе R-FC и 4% в группе FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (3% в группе R-FC и 3% в группе FC).

Уровни IgG

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

После индукционной терапии уровни IgG были ниже нижней границы нормы (<7 г/л) в группе, получавшей Мабтеру, и в группе, не получавшей препарат. В группе, не получавшей Мабтеру, медиана уровня IgG последовательно увеличилась и превысила, нижнюю границу нормы, в то время как медиана уровня IgG не изменилась в группе, получавшей Мабтеру. У 60% пациентов, получавших Мабтеру в течение 2 лет, уровень IgG оставался ниже нижней границы. В группе без терапии Мабтерой через 2 года уровень IgG остался ниже нижней границы у 36% пациентов.

Особые категории больных

Монотерапия Мабтерой (в течение 4 недель)

Пожилый возраст (старше 65 лет): частота и степень тяжести всех побочных эффектов и побочных эффектов 3 и 4 степени тяжести не отличается от таковой у более молодых пациентов.

Комбинированная терапия

Пожилый возраст (старше 65 лет): при первой линии терапии, а также при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза частота побочных эффектов 3 и 4 степени тяжести со стороны системы крови и лимфатической системы была выше по сравнению с более молодыми пациентами.

Высокая опухолевая нагрузка (диаметр одиночных очагов более 10 см): повышена частота побочных реакций 3 и 4 степени тяжести.

Повторная терапия: частота и степень тяжести побочных реакций не отличается от таковых при проведении первоначальной терапии.

Мабтера при терапии ревматоидного артрита

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются острые инфузионные реакции, которые возникали у 15% пациентов после первого введения Мабтеры и у 2% пациентов после второго введения.

Острые инфузионные реакции (возникали во время инфузии или в течение 24 часов после нее): часто – артериальная гипертензия и гипотензия, приливы, сыпь, крапивница, зуд, озноб, лихорадка, тошнота, ринит, ощущение першения в горле.

Инфекции: очень часто – инфекции различной этиологии и локализации, инфекции верхних дыхательных путей; часто – инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны органов дыхания: редко - бронхоспазм, свистящее дыхание, отек гортани.

Со стороны организма в целом, иммунной системы и нарушения, возникающие в месте введения::; редко – генерализованные отеки, анафилаксия, анафилактоидные реакции.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диспепсия..

Со стороны нервной системы: часто – мигрень, парестезии.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто – артралгия, костно-мышечная боль, остеоартрит.

Со стороны кожи и ее придатков: редко – ангионевротический отек, генерализованный зуд.

Со стороны лабораторных показателей: часто – гиперхолестеринемия.

Ниже приведены нежелательные явления, встречавшиеся при терапии Мабтерой на 1-2 % чаще, чем в контрольной группе: инфекции нижних дыхательных путей/пневмония; слабость; мышечные спазмы; боли в эпигастральной области.

Инфузионные реакции. У 15% пациентов после первого введения Мабтеры возникали следующие симптомы инфузионных реакций: зуд, лихорадка, крапивница/сыпь, озноб, дрожь, чихание, ангионевротический отек, раздражение глотки, кашель и бронхоспазм с или без артериальной гипотензии или гипертензии. Премедикация с помощью внутривенного введения глюкокортикоидов значительно снижает частоту и тяжесть подобных явлений. Инфузионные реакции возникали у 28% пациентов, получавших 1000 мг Мабтеры без премедикации глюкокортикоидами, и у 19% пациентов, получавших Мабтеру после премедикации.

Инфекции. Частота инфекций при терапии Мабтерой составила 0.9 случаев в год, доля

тяжелых инфекций, некоторые из которых были фатальными, не превышала 0.05 случаев в год.

Злокачественные заболевания. Частота злокачественных заболеваний после назначения Мабтеры составляет 1.5 на 100 пациентов в год и не превышает показатели в популяции.

Пострегистрационное применение Мабтеры при неходжкинской лимфоме

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тяжелые сердечно-сосудистые явления, ассоциированные с инфузионными реакциями, такие как сердечная недостаточность и инфаркт миокарда в основном у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и/или получающих цитотоксическую химиотерапию; *очень редко* - васкулит, преимущественно кожный (лейкоцитокластический).

Со стороны органов дыхания: дыхательная недостаточность и легочные инфильтраты, обусловленные инфузионными реакциями; легочные инфильтраты и интерстициальный пневмонит, не обусловленные инфузионными реакциями, наблюдались редко.

Со стороны кожи и ее придатков: редко - тяжелые буллезные реакции, токсический эпидермальный некролиз с летальным исходом.

Со стороны нервной системы: редко - невропатия черепно-мозговых нервов в сочетании с периферической невропатией или без нее (выраженное снижение остроты зрения, слуха, поражение других органов чувств, парез лицевого нерва) в различные периоды терапии вплоть до нескольких месяцев после завершения курса лечения Мабтерой.

Со стороны организма в целом, реакции в месте введения: редко - сывороточная болезнь.

Инфекции: реактивация вирусного гепатита В (в большинстве случаев при комбинации Мабтеры и цитотоксической химиотерапии); а также другие тяжелые вирусные инфекции (вновь возникшие или реактивация), некоторые из которых сопровождались летальным исходом, вызванные цитомегаловирусом, Varicella Zoster, Herpes simplex, полиомавирусом JC (прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML)), вирусом гепатита С.

При назначении Мабтеры по показаниям, не предусмотренным инструкцией по медицинскому применению, у пациентов с ранее диагностированной саркомой Капоши наблюдалось прогрессирование саркомы (большинство пациентов были ВИЧ-положительными).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: перфорация желудка и/или кишечника (возможно с летальным исходом) при комбинации Мабтеры с химиотерапией.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: редко нейтропения, возникавшая через 4 недели после последнего введения ритуксимаба; преходящее повышение уровня IgM у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема с последующим возвращением к

его исходному значению через 4 месяца.

Передозировка

Случаи передозировки у человека не наблюдались. Разовые дозы ритуксимаба выше 1000 мг не изучались. Максимальная доза 5000 мг назначалась пациентам с хроническим лимфолейкозом, дополнительных данных по безопасности не получено. В связи с увеличением риска инфекционных осложнений при истощении пула В-лимфоцитов следует отменить или снизить скорость инфузии, рассмотреть необходимость проведения развернутого общего анализа крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Данные о лекарственных взаимодействиях Мабтеры ограничены. У пациентов с хроническим лимфолейкозом при одновременном приеме Мабтеры, флударабина и циклофосфида фармакокинетические показатели не изменяются.

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

При назначении с другими моноклональными антителами с диагностической или лечебной целью больным, имеющим антитела против белков мыши или антихимерные антитела, увеличивается риск аллергических реакций.

У пациентов с ревматоидным артритом частота клинически значимых инфекций во время терапии Мабтерой составляет 6.99 на 100 пациенто-лет, в то время как во время последующей терапии другими биологическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) – 5.49 на 100 пациенто-лет.

При введении препарата Мабтера могут использоваться поливинилхлоридные или полиэтиленовые инфузионные системы или пакеты в силу совместимости материала с препаратом .

Особые указания

Мабтеру вводят под тщательным наблюдением онколога, гематолога или ревматолога при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий.

Неходжкинская лимфома и хронический лимфолейкоз

Инфузионные реакции. Развитие инфузионных реакций может быть обусловлено высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. Тяжелые инфузионные реакции трудно отличить от реакций гиперчувствительности или синдрома высвобождения цитокинов. Имеются сообщения о летальных инфузионных реакциях, описанных в период

пострегистрационного применения препарата. У большинства больных в пределах 30 мин – 2 ч после начала первой инфузии Мабтеры появляется лихорадка с ознобом или дрожью. Тяжелые реакции включают симптомы со стороны легких, артериальную гипотензию, крапивницу, ангионевротический отек, тошноту, рвоту, слабость, головную боль, зуд, раздражение языка или отек глотки (сосудистый отек), ринит, приливы, боль в очагах заболевания и, в некоторых случаях, признаки синдрома быстрого лизиса опухоли. Инфузионные реакции исчезают после прерывания введения Мабтеры и медикаментозной терапии (внутривенное введение 0.9% раствора натрия хлорида, дифенгидрамина и ацетаминофена, бронходилататоров, глюкокортикостероидов и т.д.). В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей 50% от предшествующей (например, 50 мг/ч вместо 100 мг/ч). У большинства больных с инфузионными реакциями, не угрожающими жизни, курс лечения ритуксимабом удалось полностью завершить. Продолжение терапии после полного исчезновения симптомов редко сопровождается повторным развитием тяжелых инфузионных реакций.

В связи с потенциальной возможностью развития анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности при внутривенном введении белковых препаратов необходимо иметь средства для их купирования: адреналин, антигистаминные и кортикостероидные препараты .

Побочное действие со стороны легких. Возможно нарастание симптоматики со временем или клиническое ухудшение после первоначального улучшения. Больных с легочной симптоматикой или другими тяжелыми инфузионными реакциями следует тщательно наблюдать до полного разрешения симптомов. Острая дыхательная недостаточность может сопровождаться образованием интерстициальных инфильтратов в легких или отеком легких, часто проявляется в первые 1-2 ч после начала первой инфузии. При развитии тяжелых реакций со стороны легких инфузию ритуксимаба следует немедленно прекратить и назначить интенсивную симптоматическую терапию. Поскольку первоначальное улучшение клинической симптоматики может смениться ухудшением, больных следует тщательно наблюдать до разрешения легочной симптоматики.

Синдром быстрого лизиса опухоли. Мабтера опосредует быстрый лизис доброкачественных или злокачественных CD20-положительных клеток. Синдром лизиса опухоли возможен после первой инфузии Мабтеры у больных с большим числом циркулирующих злокачественных лимфоцитов. Синдром лизиса опухоли включает: гиперурикемию, гиперкалиемию, гипокальциемию, гиперфосфатемию, острую почечную недостаточность, повышение уровня ЛДГ. Больные из группы риска (больные с высокой

опухолевой нагрузкой или большим числом циркулирующих злокачественных клеток (>25 тыс./мкл), например с хроническим лимфолейкозом или лимфомой из клеток мантийной зоны) нуждаются в тщательном врачебном наблюдении и проведении регулярного лабораторного обследования. При развитии симптомов быстрого лизиса опухоли проводят соответствующую терапию. После полного купирования симптомов в ограниченном числе случаев терапию Мабтерой продолжали в сочетании с профилактикой синдрома быстрого лизиса опухоли.

Больным с большим числом циркулирующих злокачественных клеток (>25 тыс/мкл) или высокой опухолевой нагрузкой (например, с хроническим лимфолейкозом или лимфомой из клеток мантийной зоны), у которых риск чрезвычайно тяжелых инфузионных реакций может быть особенно высок, Мабтеру следует назначать с крайней осторожностью, под тщательным наблюдением. Первую инфузию препарата таким больным следует вводить с меньшей скоростью или разделить дозу препарата на два дня во время первого цикла терапии и в каждые последующие циклы, если число циркулирующих злокачественных клеток сохраняется >25 тыс/мкл.

Побочное действие со стороны сердечно-сосудистой системы. В процессе инфузии требуется тщательное наблюдение за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе в связи с возможностью развития стенокардии или аритмии (трепетание и фибрилляция предсердий). Из-за возможности развития гипотензии не менее чем за 12 ч до инфузии Мабтеры следует отменить антигипертензивные лекарственные средства.

Контроль форменных элементов крови. Хотя монотерапия Мабтерой не оказывает миелосупрессивного действия, необходимо с осторожностью подходить к назначению препарата при нейтропении менее 1.5 тыс./мкл и/или тромбоцитопении менее 75 тыс/мкл, поскольку опыт его клинического применения у таких больных ограничен. Мабтера применялась у пациентов после аутологичной пересадки костного мозга и в других группах риска с возможным нарушением функции костного мозга, не вызывая явлений миелотоксичности. В ходе лечения необходимо регулярно определять развернутый анализ периферической крови, включая подсчет количества тромбоцитов в соответствии с рутинной практикой.

Инфекции. Мабтеру не следует назначать пациентам с тяжелой острой инфекцией.

Гепатит В. При назначении комбинации Мабтеры с химиотерапией отмечались реактивация гепатита В или фульминантный гепатит (в том числе с фатальным исходом). Предрасполагающие факторы включали как стадию основного заболевания, так и цитотоксическую химиотерапию.

Перед назначением Мабтеры пациентам из групп риска следует исключить гепатит В. При

назначении Мабтеры пациентам носителям вируса гепатита В и пациентам с гепатитом В в анамнезе необходимо тщательно отслеживать возникновение клинических и лабораторных признаков активного гепатита В как во время терапии, так и в течение нескольких месяцев после ее окончания.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML). Очень редко в период пострегистрационного применения Мабтеры пациентами с неходжкинской лимфомой наблюдались случаи PML. Большинство пациентов получали Мабтеру в сочетании с химиотерапией или в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. При возникновении неврологических симптомов у таких больных необходимо провести дифференциальную диагностику для исключения PML и консультацию невролога.

Иммунизация. Безопасность и эффективность иммунизации живыми вирусными вакцинами, после лечения Мабтерой не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться. У пациентов с рецидивирующей неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности наблюдалось снижение частоты ответа на введение столбнячного анатоксина и КНЛ-неоантигена (КНЛ - гемоцианин моллюска фиссурелии) по сравнению с пациентами, не получавшими Мабтеру (16% против 81% и 4% против 69% (критерий оценки – более чем 2 – кратное повышение титра антител), соответственно). Однако, средняя величина титра антител к набору антигенов (*Streptococcus pneumoniae*, *influenza A*, паротит, краснуха, ветряная оспа) не изменялся как минимум в течение 6 месяцев после терапии Мабтерой (при сравнении с титром антител до лечения).

Ревматоидный артрит

Инфузионные реакции. Развитие инфузионных реакций может быть обусловлено высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. Премедикация глюкокортикостероидами в/в значительно снижает частоту и тяжесть инфузионных реакций. В большинстве случаев инфузионные реакции были легкой или средней степени тяжести. Доля пациентов, у которых возникают такие реакции, сокращается при последующих инфузиях. Инфузионные реакции исчезают после замедления или прерывания введения Мабтеры и медикаментозной терапии (антипиретических, антигистаминных средств и, иногда, кислорода, внутривенного введения 0.9% раствора натрия хлорида, бронходилататоров и при необходимости глюкокортикостероидов). В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей 50% от предшествовавшей (например, 50 мг/ч вместо 100 мг/ч).

В связи с потенциальной возможностью развития анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности немедленного типа при внутривенном введении белковых препаратов необходимо иметь средства для их купирования: адреналин, антигистаминные и кортикостероидные препараты.

Во время первого введения препарата (не зависимо от вводимой дозы) серьезные инфузионные реакции наблюдались у 1% больных с ревматоидным артритом.

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

В процессе инфузии требуется тщательное наблюдение за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе в связи с возможностью развития стенокардии или аритмии (трепетание и фибрилляция предсердий), сердечной недостаточности или инфаркта миокарда, которые наблюдались у больных с неходжкинской лимфомой.

Инфекции. В связи с возможным увеличением риска инфекционных осложнений. Мабтеру не следует назначать пациентам с острой инфекцией или выраженным иммунодефицитом (гипогаммаглобулинемия или низкий уровень CD4, CD8). Следует соблюдать осторожность при назначении Мабтеры у пациентов с хронической инфекцией или при наличии условий, предрасполагающих для развития серьезных инфекций. При возникновении инфекционного осложнения следует назначить соответствующую терапию.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML). В период пострегистрационного применения Мабтеры пациентами с аутоиммунными заболеваниями наблюдались фатальные случаи PML. Пациенты имели множественные факторы риска PML: сопутствующие заболевания, длительный прием иммуносупрессивной терапии или химиотерапии. Случаи PML зарегистрированы и у пациентов с аутоиммунными заболеваниями не получающими Мабтеру. При возникновении неврологических симптомов у таких больных необходимо провести дифференциальную диагностику для исключения PML и консультацию невролога. Эффективность и безопасность применения Мабтеры при других аутоиммунных заболеваниях, кроме ревматоидного артрита, не установлены.

Иммунизация. Перед применением Мабтеры следует изучить вакцинальный статус пациента и действовать согласно соответствующим рекомендациям. Вакцинацию следует завершить не менее чем за 4 недели до назначения ритуксимаба. Безопасность и эффективность иммунизации живыми вирусными вакцинами, после лечения Мабтерой не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться.

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

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

Антихимерные антитела. Появление антихимерных антител у большинства пациентов с ревматоидным артритом не сопровождалось клиническими проявлениями или увеличением риска реакций во время последующих инфузий, но редко их наличие может ассоциироваться с более тяжелыми аллергическими или инфузионными реакциями при повторных инфузиях во время следующих курсов и недостаточным эффектом в отношении снижения пула В-клеток при проведении последующих курсов терапии.

Влияние на способность к вождению транспорта и работу с машинами и механизмами

Влияет ли ритуксимаб на способность к управлению и работу с машинами и механизмами - неизвестно, хотя фармакологическая активность и описанные нежелательные явления не дают оснований предполагать такое влияние.

Форма выпуска и упаковка

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

По 100 мг/10 мл или 500 мг/50 мл препарата в стеклянном флаконе (стекло гидролитического класса 1 ЕФ), укупоренном пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатой алюминиевым колпачком и закрытой пластмассовой крышкой. Два флакона по 100 мг/10 мл или один флакон с 500 мг/50 мл вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

2 года 6 месяцев.

Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре 2-8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Дженентек Инк., США

Genentech Inc., South San Francisco CA 94080 USA

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

В случае упаковки на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА» претензии потребителей направлять по адресу:

450077, Россия, г. Уфа, ул. Худайбердина, 28

тел./факс (347) 272 92 85

www.pharmstd.ru