

## **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:

*действующее 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]

### **Фармакологические свойства**

#### ***Фармакодинамика***

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, про-B-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей и

экспрессируется более чем в 95% случаев при В-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 12 месяцев после завершения терапии, однако в некоторых случаях продолжительность периода восстановления количества В-клеток может быть больше.

У пациентов с ревматоидным артритом продолжительность снижения количества В-клеток в периферической крови варьирует, большинству пациентов последующую терапию назначают до полного восстановления их количества. У небольшого числа пациентов наблюдается длительное снижение количества В-клеток в периферической крови (в течение двух и более лет после последней дозы препарата).

У пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом снижение числа CD19-положительных В-клеток в периферической крови до уровня менее 10 клеток/мкл происходит после двух первых инфузий ритуксимаба и у большинства пациентов сохраняется на данном уровне в течение 6 месяцев.

Антихимерные антитела выявлены у 1.1% обследованных пациентов с неходжкинской лимфомой. Антимышинные антитела у обследованных пациентов не выявлены.

### ***Иммуногенность***

При применении препарата Мабтера® возможно развитие иммунного ответа.

Результаты анализа иммуногенности, в частности, количество пациентов с положительным результатом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) на антитела к ритуксимабу, могут зависеть от различных факторов, таких как чувствительность и специфичность анализа, манипуляции с забранными образцами, время забора образцов, сопутствующие препараты и характер основного заболевания. Учитывая вышеизложенное,

сравнение частоты обнаружения антител к ритуксимабу и частоты обнаружения антител к другим биологическим препаратам может оказаться неинформативным.

В клинических исследованиях у ~10% пациентов с ревматоидным артритом были выявлены антитела к препарату. У большинства пациентов возникновение антител к препарату не было связано с клиническим ухудшением состояния или с увеличением риска развития реакций на последующие инфузии. Наличие антител к препарату может быть связано с усугублением инфузионных или аллергических реакций после второй инфузии последующих циклов. Недостаточное снижение количества В-клеток после получения последующих циклов отмечалось редко.

### ***Фармакокинетика***

#### ***Неходжкинская лимфома***

По данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с неходжкинской лимфомой при однократном или многократном введении препарата Мабтера® в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) 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 ( $T_{1/2}$ ) составляет 22 дня. Исходный уровень CD19-положительных клеток и размер опухолевого очага влияет на  $CL_2$  ритуксимаба 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (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 м<sup>2</sup>) и от химиотерапии по схеме СНОР и составляют 27.1% и 19.0%, соответственно. Возраст, пол, расовая принадлежность, общее состояние по шкале ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) 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 – 486 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 – International Working Formulation), чем с подтипом А. Следы ритуксимаба можно обнаружить в организме в течение 3-6 месяцев после последней инфузии.

Фармакокинетический профиль препарата Мабтера® (6 инфузий по 375 мг/м<sup>2</sup>) в комбинации с 6 циклами химиотерапии СНОР был практически таким же, как и при монотерапии.

#### Хронический лимфолейкоз

Средняя С<sub>max</sub> после пятой инфузии препарата Мабтера® в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> составляет 408 мкг/мл.

#### Ревматоидный артрит

После двух в/в инфузий по 1000 мг с двухнедельным перерывом средняя С<sub>max</sub> ритуксимаба – 369 мкг/мл, средний T<sub>1/2</sub> – 19.2-20.8 дней, средний системный клиренс – 0.23 л/сутки и объем распределения в равновесном состоянии – 4.6 л. После проведения второй инфузии средняя С<sub>max</sub> на 16-19% выше по сравнению с первой инфузией. При проведении повторного курса лечения фармакокинетические параметры ритуксимаба сопоставимы с первым курсом лечения.

#### Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

По данным популяционного фармакокинетического анализа после четырех инфузий препарата Мабтера® в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю медиана T<sub>1/2</sub> – 23 дня, средний клиренс – 0.313 л/сутки и объем распределения – 4.5 л. Фармакокинетические параметры ритуксимаба при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите были практически такими же, как при ревматоидном артрите.

#### **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 пациентов с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

#### **Показания к применению**

##### 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

Среднетяжелый и тяжелый 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- $\alpha$ ), в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов.

#### Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

Тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита в комбинации с глюкокортикостероидами.

### **Противопоказания**

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

Острые инфекционные заболевания, выраженный первичный или вторичный иммунодефицит.

Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Беременность и период грудного вскармливания.

Тяжелая сердечная недостаточность (IV класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) при ревматоидном артрите.

### **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.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### *Фертильность*

Доклинических исследований фертильности не проводилось.

### *Контрацепция*

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

### *Беременность*

Иммуноглобулины G (IgG) способны проникать через плацентарный барьер.

Уровень В-клеток у новорожденных при назначении препарата Мабтера® женщинам во время беременности не изучался.

У некоторых новорожденных, матери которых получали ритуксимаб во время беременности, наблюдались временное истощение пула В-клеток и лимфоцитопения. В связи с этим препарат Мабтера® не следует назначать беременным женщинам, если только возможные преимущества терапии не превышают потенциальный риск.

### *Грудное вскармливание*

Неизвестно, выделяется ли ритуксимаб с грудным молоком. Учитывая, что иммуноглобулины класса IgG, циркулирующие в крови матери, выделяются с грудным молоком, препарат Мабтера® не следует применять в период грудного вскармливания.

## **Способ применения и дозы**

Перед применением препарата Мабтера® следует внимательно ознакомиться с инструкцией и убедиться, что лекарственная форма препарата («концентрат для приготовления раствора для инфузий» или «раствор для подкожного введения») и дозировка соответствуют назначенным пациенту.

Препарат Мабтера® должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом.

Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

### *Премедикация и профилактические препараты*

Перед каждым применением препарата Мабтера® необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол/ацетаминофен; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин).

В случае применения препарата Мабтера® у пациентов с хроническим лимфолейкозом или неходжкинской лимфомой не в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикостероиды, в состав премедикации также входят глюкокортикостероиды.

С целью снижения риска возникновения синдрома лизиса опухоли у пациентов с хроническим лимфолейкозом рекомендуется профилактическое обеспечение адекватной гидратации и введение урикостатики за 48 часов до начала терапии.

С целью снижения частоты и тяжести острых инфузионных реакций и/или синдрома высвобождения цитокинов у пациентов с хроническим лимфолейкозом и содержанием лимфоцитов >25 тыс/мкл рекомендуется в/в введение преднизона/преднизолона в дозе 100 мг за 1 час до введения препарата Мабтера®.

Пациентам с ревматоидным артритом следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами для уменьшения частоты и тяжести инфузионных реакций. Пациенты должны получать 100 мг метилпреднизолона в/в за 30 мин до начала каждой инфузии препарата Мабтера®.

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

*Коррекция дозы в ходе терапии*

Не рекомендуется снижать дозу препарата Мабтера®.

Если Мабтера® вводится в комбинации с химиотерапией, снижение дозы химиотерапевтических препаратов проводят в соответствии со стандартными рекомендациями.

**Препарат Мабтера® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» не предназначен для подкожного введения!**

**Препарат Мабтера® вводят только в/в капельно, через отдельный катетер! Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя!**

*Скорость инфузии*

Рекомендуемая начальная скорость *первой инфузии* 50 мг/ч; после первых 30 минут скорость 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 скорость на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.

**Стандартный режим дозирования**

Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная

*Первоначальная терапия:*

- монотерапия взрослых пациентов: 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, в течение 4 недель;

- в комбинации с химиотерапией по любой схеме: 375 мг/м<sup>2</sup> в первый день цикла химиотерапии после в/в введения глюкокортикостероида 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, доксорубицин, 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, доксорубицин, тенипозид, преднизолон + интерферон).

*Повторное применение в случае рецидива (у пациентов, ответивших на первый курс терапии): 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, в течение 4 недель.*

*Поддерживающая терапия (после ответа на индукционную терапию):*

- у ранее нелеченных пациентов: 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 месяца, не более 2 лет (всего 12 инфузий). При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Мабтера<sup>®</sup> следует прекратить;
- при рецидивирующей или химиоустойчивой лимфоме: 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 месяца, не более 2 лет (всего 8 инфузий). При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Мабтера<sup>®</sup> следует прекратить.

#### Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома

*В комбинации с химиотерапией по схеме CHOP: 375 мг/м<sup>2</sup> в первый день каждого цикла химиотерапии после в/в введения глюкокортикостероида, 8 циклов. Другие компоненты схемы CHOP (циклофосфамид, доксорубицин и винкристин) вводят после назначения препарата Мабтера<sup>®</sup>.*

#### Хронический лимфолейкоз

*В комбинации с химиотерапией (у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию и при рецидивирующем/химиоустойчивом лимфолейкозе): 375 мг/м<sup>2</sup> в первый день первого цикла, затем 500 мг/м<sup>2</sup> в первый день каждого последующего цикла, 6 циклов. Химиотерапию проводят после в/в введения препарата Мабтера<sup>®</sup>.*

#### Ревматоидный артрит

*Первоначальная терапия: 1000 мг в/в капельно, медленно, 1 раз в 2 недели, курс – 2 инфузии.*



*Повторное применение:* необходимость в повторных курсах терапии рекомендуется оценивать через 24 недели после предыдущего курса. Повторное применение проводится в случае наличия остаточной активности заболевания или при повышении активности заболевания более 2.6 по DAS28-СОЭ (индекс активности заболевания по 28 суставам и скорости оседания эритроцитов). Повторные курсы могут быть назначены не ранее 16 недель после предыдущего курса.

Рекомендуемый режим дозирования при повторном применении: 1000 мг 1 раз в 2 недели, курс – 2 инфузии.

*Альтернативная схема увеличения скорости последующих инфузий у пациентов с ревматоидным артритом*

Если у пациента ранее не наблюдалось развития серьезных инфузионных реакций при введении препарата Мабтера<sup>®</sup>, альтернативное время проведения последующих инфузий препарата Мабтера<sup>®</sup>, разведенного до концентрации 4 мг/мл (250 мл раствора), составляет 120 мин:

- в течение первых 30 мин препарат вводят со скоростью 250 мг/ч, последующие 90 мин – со скоростью 600 мг/ч.

В случае хорошей переносимости можно также рекомендовать проведение инфузий продолжительностью 120 мин при последующих инфузиях и курсах.

Не следует применять альтернативную схему увеличения скорости последующих инфузий у пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе аритмиями, а также при наличии в анамнезе серьезных инфузионных реакций на введение биологических препаратов, в том числе препарата Мабтера<sup>®</sup>.

*Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит*

Рекомендуемый режим дозирования:

- Терапию глюкокортикостероидами рекомендуется начинать в течение 2 недель до первой инфузии препарата Мабтера<sup>®</sup> или непосредственно в день первой инфузии препарата Мабтера<sup>®</sup>: метилпреднизолон (в/в) в дозе 1000 мг/день продолжительностью от 1 до 3 дней, затем пероральный преднизолон в дозе 1 мг/кг/день (но не более 80 мг/день) с постепенным снижением дозы последнего до полной отмены (темпы снижения дозы определяются конкретной клинической ситуацией). Терапия пероральным глюкокортикостероидом может быть продолжена во время и после завершения применения препарата Мабтера<sup>®</sup> в/в;
- Мабтера<sup>®</sup> – 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, в течение 4 недель.

***Правила приготовления и хранения раствора***

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Необходимое количество препарата набирают 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.

С точки зрения микробиологической чистоты приготовленный раствор для инфузии следует использовать немедленно. В случаях, когда раствор не был использован сразу после приготовления, за время и условия хранения отвечает медицинский специалист, готовивший раствор. Приготовленный раствор не должен храниться более 24 часов при температуре 2-8°C, если приготовление раствора для инфузий происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях.

### ***Дозирование в особых случаях***

#### ***Пожилый возраст***

У пациентов  $\geq 65$  лет коррекции дозы не требуется.

### **Побочное действие**

Для оценки частоты нежелательных реакций используются следующие критерии: очень часто  $\geq 10\%$ , часто  $\geq 1\%$  -  $< 10\%$ , нечасто  $\geq 0.1\%$  -  $< 1\%$ .

### ***Опыт применения препарата при онкогематологических заболеваниях***

#### ***Мабтера<sup>®</sup> при терапии неходжкинской лимфомы низкой степени злокачественности или фолликулярной – монотерапия/поддерживающая терапия***

Сообщения о нежелательных реакциях поступали в течение 12 месяцев после монотерапии и до 1 месяца после поддерживающей терапии препаратом Мабтера<sup>®</sup>.

***Инфекционные и паразитарные заболевания:*** очень часто – бактериальные и вирусные инфекции; часто – инфекции дыхательных путей\*, пневмония\*, сепсис, опоясывающий герпес\*, инфекции, сопровождающиеся повышением температуры тела\*, грибковые инфекции, инфекции неизвестной этиологии.

***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*** очень часто – лейкопения, нейтропения; часто – тромбоцитопения, анемия; нечасто – лимфоаденопатия, нарушение свертываемости крови, транзиторная апластическая анемия, гемолитическая анемия.

***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*** часто – ринит, бронхоспазм, кашель, респираторные заболевания, одышка, боли в грудной клетке; нечасто – гипоксия, нарушение функции легких, облитерирующий бронхиолит, бронхиальная астма.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* очень часто – ангионевротический отек; часто – реакции гиперчувствительности.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* часто – гипергликемия, снижение веса, периферические отеки, отеки лица, повышение активности ЛДГ, гипокальциемия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто – головная боль, лихорадка, озноб, астения; часто – боли в очагах опухоли, гриппоподобный синдром, приливы, слабость; нечасто – боли в месте инъекции.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – тошнота; часто – рвота, диарея, диспепсия, отсутствие аппетита, дисфагия, стоматит, запор, боли в животе, першение в горле; нечасто – увеличение живота.

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто – понижение артериального давления, повышение артериального давления, ортостатическая гипотензия, тахикардия, аритмия, мерцание предсердий\*, инфаркт миокарда\*, кардиальная патология\*; нечасто – левожелудочковая сердечная недостаточность\*, желудочковая и наджелудочковая тахикардия\*, брадикардия, ишемия миокарда\*, стенокардия\*.

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головокружение, парестезии, гипестезии, нарушение сна, тревога, возбуждение, вазодилатация; нечасто – извращение вкуса.

*Нарушения психики:* нечасто – нервозность, депрессия.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* часто – миалгия, артралгия, мышечный гипертонус, боли в спине, боли в области шеи, боли.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто – зуд, сыпь; часто – крапивница, повышенное потоотделение ночью, потливость, алопеция\*.

*Нарушения со стороны органа зрения:* часто – нарушения слезоотделения, конъюнктивит.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* часто – боль и шум в ушах.

*Лабораторные и инструментальные данные:* очень часто – снижение концентрации иммуноглобулинов G (IgG).

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

*Мабтера® в комбинации с химиотерапией: СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме и фолликулярной лимфоме, СVP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон) при фолликулярной лимфоме и FC (флударабин, циклофосфамид) при ранее нелеченном или рецидивирующем/химиоустойчивом хроническом лимфолейкозе*

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

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* очень часто – бронхит; часто – острый бронхит, синусит, гепатит В\* (реактивация вируса гепатита В и первичная инфекция).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто – нейтропения\*\*, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения; часто – панцитопения, гранулоцитопения.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто – алопеция; часто – кожные заболевания.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто – утомляемость, озноб.

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

\*\* длительная и/или отсроченная нейтропения наблюдалась после завершения терапии по схеме R-FC у ранее нелеченных пациентов или у пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом.

Ниже приведены нежелательные явления, встречавшиеся при терапии препаратом Мабтера® с одинаковой частотой (или реже) по сравнению с контрольной группой: гематотоксичность, нейтропенические инфекции, инфекции мочевыводящих путей, септический шок, суперинфекции легких, инфекция имплантатов, стафилококковая септицемия, легочная инфекция, слизистые выделения из носа, отек легких, сердечная недостаточность, нарушения чувствительности, венозный тромбоз, в т.ч. тромбоз глубоких вен конечностей, мукозит, гриппоподобное заболевание, отек нижних конечностей, снижение фракции выброса левого желудочка, пирексия, ухудшение общего самочувствия, падение, полиорганная недостаточность, бактериемия, декомпенсация сахарного диабета.

Профиль безопасности препарата Мабтера® в комбинации с химиотерапией по схемам MСР, СНVP-IFN не отличается от такового при комбинации препарата с СVP, СНОР или FC в соответствующих популяциях.

### ***Инфузионные реакции***

#### ***Монотерапия препаратом Мабтера® (в течение 4 недель)***

Более чем у 50% пациентов наблюдались явления, напоминающие инфузионные реакции, наиболее часто – при первых инфузиях. Инфузионные реакции включают озноб, дрожь, утомляемость, одышку, тошноту, приливы, понижение артериального давления, лихорадку, зуд, крапивницу, ощущение раздражения языка или отек гортани

(ангионевротический отек), ринит, рвоту, боли в очагах опухоли, головную боль, бронхоспазм. Сообщалось о развитии признаков синдрома лизиса опухоли.

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

Инфузионные реакции 3 и 4 степени тяжести во время инфузии или в течение 24 ч после инфузии препарата Мабтера® отмечались во время первого цикла химиотерапии у 12% пациентов. Частота инфузионных реакций уменьшалась с каждым последующим циклом и к 8-му циклу химиотерапии частота инфузионных реакций достигла менее 1%.

Помимо реакций, наблюдавшихся при монотерапии препаратом Мабтера® (см. подраздел выше), отмечались: диспепсия, сыпь, повышение артериального давления, тахикардия, признаки синдрома лизиса опухоли; в отдельных случаях – инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, отек легких и острая обратимая тромбоцитопения.

### ***Инфекции***

Монотерапия препаратом Мабтера® (в течение 4 недель)

Мабтера® вызывает истощение пула В-клеток у 70-80% пациентов и снижение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке у небольшого числа пациентов.

Бактериальные, вирусные, грибковые инфекции и инфекции без уточненной этиологии (все, независимо от причины) развиваются у 30.3% пациентов. Тяжелые инфекции (3 или 4 степени тяжести), включая сепсис, отмечены у 3.9% пациентов.

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

При терапии препаратом Мабтера® наблюдалось увеличение общей частоты инфекций, в том числе инфекций 3 и 4 степени тяжести. Не наблюдалось увеличения случаев инфекционных осложнений при поддерживающей терапии продолжительностью 2 года. Зарегистрированы случаи прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (PML) с фатальным исходом у пациентов с неходжкинской лимфомой после прогрессирования заболевания и повторного лечения.

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

При терапии препаратом Мабтера® по схеме R-CVP не наблюдалось увеличения частоты инфекций или инвазий. Наиболее частыми были инфекции верхних дыхательных путей (12.3% в группе R-CVP). Серьезные инфекции наблюдались у 4.3% пациентов, получавших химиотерапию по схеме R-CVP; угрожающие жизни инфекции не зарегистрированы.

Доля пациентов с инфекциями 2-4 степени тяжести и/или фебрильной нейтропенией в группе R-СНОР составила 55.4%. Суммарная частота инфекций 2-4 степени тяжести в группе R-СНОР составила 45.5%. Частота грибковых инфекций 2-4 степени тяжести в группе R-СНОР была выше, чем в группе СНОР, за счет более высокой частоты локальных кандидозов и составила 4.5%. Частота герпетической инфекции 2-4 степени тяжести была выше в группе R-СНОР по сравнению с группой СНОР и составила 4.5%. У пациентов с хроническим лимфолейкозом частота гепатита В (реактивация вируса гепатита В и первичная инфекция) 3 и 4 степени тяжести в группе R-FC составила 2%.

### ***Со стороны системы крови***

#### *Монотерапия препаратом Мабтера® (в течение 4 недель)*

Тяжелая тромбоцитопения (3 и 4 степень тяжести) отмечена у 1.7% пациентов, тяжелая нейтропения – у 4.2% пациентов и анемия тяжелой степени тяжести (3 и 4 степень тяжести) – у 1.1% пациентов.

#### *Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет*

Лейкопения (3 и 4 степени тяжести) наблюдалась у 5% пациентов, нейтропения (3 и 4 степени тяжести) – у 10% пациентов, получавших препарат Мабтера®. Частота возникновения тромбоцитопении (3 и 4 степени тяжести) при терапии препаратом Мабтера® была низкой и составила <1%.

Приблизительно 50% пациентов, в отношении которых имелись данные по восстановлению числа В-клеток, после завершения индукционной терапии препаратом Мабтера® потребовалось 12 и более месяцев для восстановления числа В-клеток до нормального уровня.

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

*Тяжелая нейтропения и лейкопения (3 и 4 степени тяжести):* у пациентов, получавших препарат Мабтера® в комбинации с химиотерапией, лейкопения и нейтропения 3 и 4 степени тяжести отмечались чаще по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. Частота тяжелой лейкопении составила 88% у пациентов, получавших R-СНОР, и 23% у пациентов, получавших R-FC. Частота тяжелой нейтропении составила 24% в группе R-CVP, 97% в группе R-СНОР и 30% в группе R-FC при ранее нелеченном хроническом лимфолейкозе. Более высокая частота нейтропении у пациентов, получавших препарат Мабтера® и химиотерапию, не была ассоциирована с повышением частоты инфекций и инвазий по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. У пациентов с рецидивирующим или химиоустойчивым хроническим

лимфолейкозом и у ранее нелеченых пациентов после проведения терапии по схеме R-FC в отдельных случаях нейтропения характеризовалась длительным течением или более поздними сроками манифестации.

*Тяжелая анемия и тромбоцитопения (3 и 4 степени тяжести):* значимой разницы в частоте анемии или тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести в группах не было. В группе R-FC при первой линии терапии хронического лимфолейкоза анемия 3 и 4 степени тяжести встречалась у 4% пациентов, тромбоцитопения 3 и 4 степени тяжести – у 7% пациентов. В группе R-FC при рецидивирующем или химиоустойчивом хроническом лимфолейкозе анемия 3 и 4 степени тяжести встречалась у 12% пациентов, тромбоцитопения 3 и 4 степени тяжести – у 11% пациентов.

### ***Со стороны сердечно-сосудистой системы***

#### ***Монотерапия препаратом Мабтера® (в течение 4 недель)***

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

Наиболее часто встречаются понижение и повышение артериального давления. В единичных случаях наблюдалось нарушение сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести (включая, желудочковую и суправентрикулярную тахикардию) и стенокардия.

#### ***Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет***

Частота сердечно-сосудистых нарушений 3 и 4 степени тяжести была сходной у пациентов, получавших препарат Мабтера® и не получавших его. Серьезные сердечно-сосудистые нарушения возникали у менее 1% пациентов, не получавших препарат Мабтера®, и у 3% пациентов, 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 неходжжинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжжинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе***

Частота нарушений сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести, главным образом суправентрикулярных аритмий (тахикардия, трепетание и мерцание предсердий), в группе R-CHOP была выше, чем в группе CHOP, и составила 6.9%.

Все аритмии развивались либо в связи с инфузией препарата Мабтера®, 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), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (4% в группе R-FC).

### ***Нервная система***

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

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

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

### ***Концентрация IgG***

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

После индукционной терапии концентрация IgG была ниже нижней границы нормы (<7 г/л) в группе, получавшей препарат Мабтера®, и в группе, не получавшей препарат. В группе, не получавшей препарат Мабтера®, медиана концентрации IgG последовательно увеличивалась и превысила нижнюю границу нормы, в то время как медиана концентрации IgG не изменилась в группе, получавшей препарат Мабтера®. У 60% пациентов, получавших препарат Мабтера® в течение 2 лет, концентрация IgG оставалась ниже нижней границы. В группе без терапии препаратом Мабтера® через 2 года концентрация IgG осталась ниже нижней границы у 36% пациентов.

### ***Особые категории пациентов***

Монотерапия препаратом Мабтера® (в течение 4 недель)

*Пожилый возраст (≥65 лет):* частота и степень тяжести всех нежелательных реакций и нежелательных реакций 3 и 4 степени тяжести не отличается от таковой у более молодых пациентов.

Комбинированная терапия

*Пожилый возраст (≥65 лет):* при первой линии терапии, а также при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза частота



нежелательных явлений 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 нежелательных реакций 3 и 4 степени тяжести.

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

### ***Опыт применения препарата при ревматоидном артрите***

Ниже приведены нежелательные явления, встречавшиеся при терапии препаратом Мабтера® с частотой не менее 2% и, как минимум, с 2% разницей по сравнению с контрольной группой.

*Нарушения со стороны иммунной системы, общие расстройства и нарушения в месте введения*: очень часто – инфузионные реакции\* (часто – повышение и понижение артериального давления, приливы, сыпь, крапивница, зуд, дрожь, пирексия, тошнота, ринит, ощущение першения в горле, тахикардия, утомляемость, боль во рту и глотке, периферические отеки, эритема).

\* также нечасто наблюдались следующие клинически значимые инфузионные реакции: генерализованный отек, бронхоспазм, свистящее дыхание, отек гортани, ангионевротический отек, генерализованный зуд, анафилаксия, анафилактоидная реакция.

*Инфекционные и паразитарные заболевания*: очень часто – инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей; часто – бронхит, синусит, гастроэнтерит, дерматофития стоп.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*: часто – диспепсия, диарея, гастроэзофагиальный рефлюкс, изъязвление слизистой оболочки полости рта, боль в верхней части живота.

*Нарушения со стороны нервной системы*: очень часто – головная боль; часто – мигрень, парестезии, головокружение, ишиас.

*Нарушения психики*: часто – депрессия, тревога.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*: часто – артралгия, костно-мышечная боль, остеоартрит, бурсит.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*: часто – алопеция.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*: часто – гиперхолестеринемия.

*Повторная терапия*. Профиль нежелательных реакций при повторном применении не отличается от такового при проведении первоначальной терапии. Профиль безопасности улучшался с каждым последующим курсом терапии и характеризовался уменьшением частоты инфузионных реакций, инфекций и обострений заболевания, которые наиболее

часто встречались в первые 6 месяцев терапии.

*Инфузионные реакции.* Инфузионные реакции были наиболее часто встречавшейся нежелательной реакцией при применении препарата Мабтера®. У 35% пациентов наблюдалась как минимум одна инфузионная реакция, при этом серьезные инфузионные реакции наблюдались менее чем у 1% пациентов, независимо от дозы. В большинстве случаев инфузионные реакции были 1 и 2 степени тяжести. Доля инфузионных реакций 3 степени тяжести и инфузионных реакций, приводящих к прекращению терапии, уменьшалась с каждым последующим курсом лечения, и, начиная с 3 курса, такие реакции наблюдались редко. Не выявлено инфузионных реакций 4 степени тяжести или случаев смерти вследствие их развития.

У 23% пациентов после первого введения препарата Мабтера® возникали следующие симптомы инфузионных реакций: тошнота, зуд, лихорадка, крапивница/сыпь, озноб, пирексия, дрожь, чихание, ангионевротический отек, раздражение глотки, кашель и бронхоспазм с или без повышения или понижения артериального давления. Премедикация с помощью внутривенного введения глюкокортикостероидов значительно снижает частоту и тяжесть подобных явлений.

При введении препарата Мабтера® в течение 120 мин пациентам со среднетяжелым и тяжелым ревматоидным артритом (активная форма), у которых не наблюдалось серьезных инфузионных реакций во время или в течение 24 ч после первой инфузии препарата, а также не было серьезных инфузионных реакций на введение биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита в анамнезе, частота, тип и тяжесть инфузионных реакций соответствовали описанным ранее. Развития серьезных инфузионных реакций не наблюдалось.

*Инфекции.* При терапии препаратом Мабтера® общая частота инфекций, которые преимущественно были легкой и умеренной степени тяжести (наиболее часто – инфекции верхних дыхательных путей и инфекции мочевыводящих путей), составила 97 на 100 пациенто-лет. Частота тяжелых инфекций, некоторые из которых были фатальными, составила 4 на 100 пациенто-лет. Среди клинически значимых серьезных нежелательных явлений также наблюдалась пневмония (1.9%).

*Злокачественные заболевания.* Частота злокачественных заболеваний после назначения препарата Мабтера® не превышает показатели в популяции, соответствующей по возрасту и полу, и составляет 0.8 на 100 пациенто-лет.

*Со стороны лабораторных показателей.* Гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации иммуноглобулинов IgG и IgM ниже нижней границы нормы), не сопровождающаяся увеличением общей частоты инфекций или частоты серьезных

инфекций.

При проведении первого курса терапии препаратом Мабтера<sup>®</sup>, в том числе спустя несколько месяцев после завершения терапии, сообщалось о случаях развития нейтропении, преимущественно преходящей и легкой или средней степени тяжести. При этом частота тяжелой нейтропении (3 и 4 степени) составила 0.94% по сравнению с 0.27% в группе, не получавших препарат.

Учитывая то, что после проведения первого курса терапии препаратом Мабтера<sup>®</sup> частота тяжелой нейтропении составила 1.06 на 100 пациенто-лет по сравнению с 0.53 на 100 пациенто-лет при отсутствии такой терапии, а после повторного применения частота тяжелой нейтропении составила 0.97 на 100 пациенто-лет по сравнению с 0.88 на 100 пациенто-лет при отсутствии такой терапии, тяжелая нейтропения может рассматриваться как нежелательная реакция только в отношении первого курса терапии препаратом Мабтера<sup>®</sup>. Время манифестации нейтропении было различным. Нейтропения не была связана с увеличением частоты серьезных инфекций, и в большинстве случаев после эпизодов нейтропении пациенты получали повторные курсы препарата Мабтера<sup>®</sup>.

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

Далее приведены нежелательные явления, которые наблюдались при применении препарата Мабтера<sup>®</sup> с частотой  $\geq 10\%$  (очень часто) в сравнении с частотой нежелательных явлений при применении циклофосфида (допускалась перекрестная замена препарата или замена на другую терапию на основе взвешенного клинического решения).

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* инфекции, включая наиболее часто встречавшиеся инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, опоясывающий герпес – 61.6% (в группе сравнения – 46.9%).

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота – 18.2% (в группе сравнения – 20.4%), диарея – 17.2% (в группе сравнения – 12.2%).

*Нарушения со стороны нервной системы:* головная боль – 17.2% (в группе сравнения – 19.4%).

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* мышечные спазмы – 17.2% (в группе сравнения – 15.3%), артралгия – 13.1% (в группе сравнения – 9.2%).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* анемия – 16.2% (в группе сравнения – 20.4%), лейкопения – 10.1% (в группе сравнения – 26.5%).

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* периферические отеки – 16.2% (в группе сравнения – 6.1%), утомляемость – 13.1% (в группе сравнения – 21.4%).

*Нарушения со стороны иммунной системы:* инфузионные реакции, включая наиболее часто встречавшиеся, синдром высвобождения цитокинов, покраснение, раздражение горла, тремор – 12.1% (в группе сравнения – 11.2%).

*Нарушения психики:* бессонница – 14.1% (в группе сравнения – 12.2%).

*Лабораторные и инструментальные данные:* повышение активности аланинаминотрансферазы – 13.1% (в группе сравнения – 15.3%).

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* кашель – 13.1% (в группе сравнения – 11.2%), носовое кровотечение 11.1% (в группе сравнения – 6.1%), диспноэ – 10.1% (в группе сравнения – 11.2%).

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:* повышение артериального давления – 12.1% (в группе сравнения – 5.1%).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* сыпь – 10.1% (в группе сравнения – 17.3%).

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

*Инфекции.* Общая частота инфекций при применении препарата Мабтера® составила 210 на 100 пациенто-лет. Инфекции были преимущественно легкой или средней степени тяжести и чаще всего включали инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей и опоясывающий герпес. Частота серьезных инфекций при применении препарата Мабтера® составила 25 на 100 пациенто-лет. Среди серьезных инфекций при применении препарата Мабтера® наиболее часто сообщалось о пневмонии (4%).

*Злокачественные заболевания.* Частота новых случаев злокачественных заболеваний при применении препарата Мабтера® соответствует показателям в популяции и составляет 2.05 на 100 пациенто-лет.

*Со стороны лабораторных показателей.* Гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации иммуноглобулинов ниже нижней границы нормы) IgA, IgG и IgM на 6 месяц терапии в группе препарата Мабтера® составила 27%, 58% и 51%, соответственно, по сравнению с 25%, 50% и 46% в группе сравнения. У пациентов с низкими концентрациями IgA, IgG и IgM не наблюдалось увеличения общей частоты инфекций или частоты серьезных инфекций.

Нейтропения  $\geq 3$  степени тяжести наблюдалась у 24% пациентов в группе препарата Мабтера<sup>®</sup> и у 23% пациентов в группе сравнения. У пациентов, получавших ритуксимаб, при этом не наблюдалось увеличения частоты серьезных инфекций, связанных с нейтропенией. Влияние препарата Мабтера<sup>®</sup> на развитие нейтропении при повторном применении не исследовалось.

***Пострегистрационное применение препарата Мабтера<sup>®</sup> при неходжкинской лимфоме и хроническом лимфолейкозе***

*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; помимо нежелательных явлений со стороны легких, обусловленных инфузионными реакциями, наблюдалась интерстициальная болезнь легких, в ряде случаев с фатальным исходом.

*Со стороны кровеносной и лимфатической системы:* обратимая острая тромбоцитопения, ассоциированная с инфузионными реакциями.

*Со стороны кожи и ее придатков:* редко – тяжелые буллезные реакции, включая токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с фатальным 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 препаратом Мабтера<sup>®</sup>.

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

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

*Инфекции:* реактивация вируса гепатита В (в большинстве случаев при комбинации препарата Мабтера® и цитотоксической химиотерапии); а также другие тяжелые вирусные инфекции (первичная инфекция, реактивация вируса или обострение), некоторые из которых сопровождались фатальным исходом. Большинство пациентов получали препарат Мабтера® в сочетании с химиотерапией или в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Примерами таких тяжелых вирусных инфекций являются инфекции, вызванные герпесвирусами (цитомегаловирус, Varicella Zoster и Herpes simplex), полиомавирусом JC (PML) и вирусом гепатита С.

При назначении препарата Мабтера® 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 фатальным исходом) при комбинации препарата Мабтера® с химиотерапией при неходжкинской лимфоме.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* редко – нейтропения, возникавшая через 4 недели после последнего введения ритуксимаба; преходящее повышение концентрации IgM у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема с последующим возвращением к его исходному значению через 4 месяца.

***Пострегистрационное применение препарата Мабтера® при ревматоидном артрите, гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) и микроскопическом полиангиите***

Ниже приведены нежелательные явления, которые наблюдались у пациентов с ревматоидным артритом при постмаркетинговом применении препарата Мабтера®, а также являются ожидаемыми, либо наблюдались у пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом.

*Инфекции:* PML, реактивация вируса гепатита В.

*Со стороны организма в целом, реакции в месте введения:* реакции, напоминающие сывороточную болезнь; тяжелые инфузионные реакции, в ряде случаев с фатальным исходом.

*Со стороны кожи и ее придатков:* очень редко – токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с фатальным исходом.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* редко – нейтропения (включая тяжелые случаи с поздней манифестацией и случаи длительной нейтропении), некоторые из которых были ассоциированы с инфекциями, приводящими к фатальному исходу.

*Со стороны нервной системы:* у пациентов, получавших препарат Мабтера<sup>®</sup>, наблюдались случаи развития PRES/PRLS. Симптоматика включала нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения, сопровождаемые или нет повышением артериального давления. Подтвердить диагноз PRES/PRLS можно с помощью методов визуализации головного мозга. В описанных случаях пациенты имели факторы риска развития PRES/PRLS, такие как повышенное артериальное давление, иммуносупрессивная терапия и/или другая сопутствующая терапия.

### **Передозировка**

В клинических исследованиях опыт применения препарата Мабтера<sup>®</sup> в лекарственной форме для внутривенного введения в более высоких дозах, чем одобренные к применению, ограничен. Максимальная в/в доза 5000 мг (2250 мг/м<sup>2</sup>) назначалась пациентам с хроническим лимфолейкозом, дополнительных данных по безопасности не получено. В случае передозировки необходимо незамедлительно прервать инфузию и тщательно наблюдать за состоянием пациента.

В связи с увеличением риска инфекционных осложнений при истощении пула В-лимфоцитов следует рассмотреть необходимость регулярного проведения развернутого общего анализа крови.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Данные о лекарственных взаимодействиях препарата Мабтера<sup>®</sup> ограничены. У пациентов с хроническим лимфолейкозом при одновременном применении препарата Мабтера<sup>®</sup>, флударабина и циклофосфида фармакокинетические показатели не изменяются. Одновременный прием метотрексата не влияет на фармакокинетику ритуксимаба у пациентов с ревматоидным артритом.

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

У пациентов с ревматоидным артритом частота серьезных инфекций во время терапии препаратом Мабтера<sup>®</sup> (до терапии другими биологическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП)) составляет 6.1 на 100 пациенто-лет, в то время как во время последующей терапии другими биологическими БПВП – 4.9 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**

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата (Мабтера®), номер серии и дозировку.

Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Мабтера®.

Терапия препаратом Мабтера® должна назначаться онкологом, гематологом или ревматологом. Введение препарата проводится при наличии доступа к набору для оказания экстренной помощи. Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии.

#### 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 фатальных инфузионных реакциях, описанных в период пострегистрационного применения препарата. Тяжелые инфузионные реакции обычно развивались в пределах 30 мин – 2 ч после начала первой в/в инфузии препарата Мабтера®. К характерным симптомам относятся явления со стороны легких, лихорадка, озноб, дрожь, понижение артериального давления, крапивница, ангионевротический отек и другие, а также в некоторых случаях быстрый лизис опухоли и признаки синдрома лизиса опухоли.

Инфузионные реакции исчезают после прерывания введения препарата Мабтера® и медикаментозной терапии (внутривенное введение 0.9% раствора натрия хлорида, дифенгидрамина и парацетамола/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 пациентов 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 глюкокортикостероидные препараты.**

*Побочное действие со стороны легких.* Гипоксия, легочные инфильтраты и острая дыхательная недостаточность. Некоторым из этих явлений предшествовали тяжелый бронхоспазм и одышка. Возможно нарастание симптоматики со временем или клиническое ухудшение после первоначального улучшения. Пациентов 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 введение ритуксимаба следует немедленно прекратить и назначить интенсивную симптоматическую терапию. Поскольку первоначальное улучшение клинической симптоматики может смениться ухудшением, пациентов следует тщательно наблюдать до разрешения легочной симптоматики.

*Синдром быстрого лизиса опухоли.* Мабтера® опосредует быстрый лизис доброкачественных или злокачественных CD20-положительных клеток. Синдром лизиса опухоли наблюдался после первой внутривенной инфузии препарата Мабтера® у пациентов с большим числом циркулирующих злокачественных лимфоцитов. Синдром лизиса опухоли включает гиперурикемию, гиперкалиемию, гипокальциемию, гиперфосфатемию, острую почечную недостаточность, повышение активности ЛДГ. Пациенты из группы риска (пациенты 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 препаратом Мабтера® продолжали в сочетании с профилактикой синдрома быстрого лизиса опухоли.

*Пациентам 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, препарат Мабтера® следует назначать с крайней осторожностью, под тщательным наблюдением. Первую инфузию препарата таким пациентам 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 введения требуется тщательное наблюдение за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе в связи с возможностью развития стенокардии, аритмии (трепетание и фибрилляция предсердий), сердечной недостаточности или инфаркта миокарда. Из-за возможности развития гипотензии не менее чем за 12 ч до инфузии препарата Мабтера® следует отменить антигипертензивные лекарственные средства.

*Контроль форменных элементов крови.* Хотя монотерапия препаратом Мабтера® 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 пациентов 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 проводить развернутый анализ периферической крови, включая подсчет количества тромбоцитов в соответствии с рутинной практикой.

*Инфекции.* Препарат Мабтера® не следует назначать пациентам с тяжелой острой инфекцией.

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

Перед назначением препарата Мабтера® всем пациентам следует пройти скрининг на гепатит В. Минимальный набор тестов должен включать определение HBsAg и HBcAb, в соответствии с местными рекомендациями перечень тестов может быть дополнен.

Препарат Мабтера® не следует применять у пациентов с активным гепатитом В.

Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед применением препарата Мабтера®; в отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными стандартами.

*Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML).* При применении препарата Мабтера® у пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом наблюдались случаи PML. Большинство пациентов получали препарат Мабтера® в

сочетании с химиотерапией или в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. При возникновении неврологических симптомов у таких пациентов необходимо провести дифференциальную диагностику для исключения PML и консультацию невролога.

*Кожные реакции.* Зарегистрированы случаи развития таких тяжелых кожных реакций как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с фатальным исходом. При выявлении данных реакций препарат Мабтера® следует отменить и не возобновлять терапию в дальнейшем.

*Иммунизация.* Безопасность и эффективность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения препаратом Мабтера® не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться. 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 препарат Мабтера® (16% против 81% и 4% против 76% (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 изменялась как минимум в течение 6 месяцев после терапии препаратом Мабтера® (при сравнении с титром антител до лечения).

*Ревматоидный артрит, гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит*

В отношении других аутоиммунных заболеваний эффективность и безопасность применения препарата Мабтера® не установлены.

*Инфузионные реакции.* Развитие инфузионных реакций может быть обусловлено высвобождением цитокинов и/или других медиаторов.

В большинстве случаев инфузионные реакции у пациентов с ревматоидным артритом, были легкой или средней степени тяжести. В ходе постмаркетингового периода были зарегистрированы тяжелые инфузионные реакции с фатальным исходом. Необходимо тщательно наблюдать пациентов с ранее выявленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также тех, у кого ранее отмечались нежелательные реакции со стороны сердца и легких. Наиболее часто наблюдались следующие инфузионные реакции: головная боль, зуд, ощущение першения в горле, приливы, сыпь, крапивница, повышение артериального давления и пирексия. Инфузионные реакции чаще наблюдались после первой инфузии любого курса лечения, чем после второй инфузии. Последующие

инфузии препарата Мабтера® переносились легче, чем первые. Серьезные инфузионные реакции наблюдались менее чем у 1% пациентов, наиболее часто – во время первой инфузии первого цикла. Инфузионные реакции исчезают после замедления или прерывания введения препарата Мабтера® и медикаментозной терапии (антипиретических, антигистаминных средств и иногда кислорода, внутривенного введения 0.9% раствора натрия хлорида, бронходилататоров и при необходимости глюкокортикостероидов). При развитии инфузионных реакций, в зависимости от их тяжести и необходимого лечения, введение препарата Мабтера® следует временно приостановить или отменить.

В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей 50% от предшествовавшей (например, 50 мг/ч вместо 100 мг/ч).

Инфузионные реакции, наблюдавшиеся при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите, соответствовали уже описанным при ревматоидном артрите. Более низкая частота и тяжесть инфузионных реакций при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите могла быть связана с применением высоких доз глюкокортикостероидов.

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 глюкокортикостероидные препараты.

*Побочное действие со стороны сердечно-сосудистой системы.* Из-за возможности развития гипотензии не менее чем за 12 ч до инфузии препарата Мабтера® следует отменить антигипертензивные лекарственные средства.

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.

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

*Гепатит В.* При применении препарата Мабтера® у пациентов с ревматоидным артритом, гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом наблюдались случаи

реактивации вируса гепатита В (в том числе с фатальным исходом). Перед назначением препарата Мабтера® всем пациентам следует пройти скрининг на гепатит В.

Минимальный набор тестов должен включать определение HBsAg и HBcAb, в соответствии с местными рекомендациями перечень тестов может быть дополнен.

Препарат Мабтера® не следует применять у пациентов с активным гепатитом В.

Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед применением препарата Мабтера®; в отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными стандартами.

*Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML).* В период пострегистрационного применения препарата Мабтера® пациентами с аутоиммунными заболеваниями, в том числе с ревматоидным артритом, наблюдались фатальные случаи PML. Некоторые 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 препарат Мабтера®. При возникновении неврологических симптомов у таких пациентов необходимо провести дифференциальную диагностику для исключения PML и консультацию невролога.

*Кожные реакции.* Зарегистрированы случаи развития таких тяжелых кожных реакций как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с фатальным исходом. При выявлении данных реакций препарат Мабтера® следует отменить и не возобновлять терапию в дальнейшем.

*Иммунизация.* Безопасность и эффективность иммунизации живыми вирусными вакцинами, после лечения препаратом Мабтера® не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться.

Перед применением препарата Мабтера® у пациентов с ревматоидным артритом следует изучить вакцинальный статус пациента и действовать согласно соответствующим рекомендациям. Вакцинацию следует завершить не менее чем за 4 недели до назначения препарата Мабтера®.

Через 6 месяцев терапии препаратом Мабтера® и метотрексатом наблюдалось снижение частоты ответа на введение полисахаридной пневмококковой вакцины (43% против 82%, как минимум 2 серотипа антител к пневмококку), КНЛ-неоантигена (КНЛ-гемоцианин моллюска фиссурелии) (34% против 80%) по сравнению с монотерапией метотрексатом.

После терапии препаратом Мабтера® и метотрексатом частота ответа на введение столбнячного анатоксина была сходной с таковой после монотерапии метотрексатом (39% против 42%).

В случае необходимости вакцинация инактивированными вакцинами должна быть завершена не менее чем за 4 недели до повторного курса терапии.

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

*Пациенты с ревматоидным артритом, ранее не получавшие метотрексат.* Препарат Мабтера® не рекомендован для лечения пациентов, ранее не получавших метотрексат, т.к. благоприятное соотношение польза/риск для данной категории пациентов не подтверждено.

### ***Особые группы пациентов***

*Применение у пациентов детского возраста.* Безопасность и эффективность препарата у пациентов детского возраста не установлены. При применении препарата Мабтера® у пациентов детского возраста наблюдалась гипогаммаглобулинемия, в ряде случаев в тяжелой форме, потребовавшей длительной заместительной терапии иммуноглобулинами. Последствия истощения пула В-клеток у пациентов детского возраста неизвестны.

*Применение у пациентов пожилого возраста.* Безопасность и эффективность препарата Мабтера® у пациентов пожилого возраста не установлены.

*Применение у пациентов с нарушением функции почек.* Безопасность и эффективность препарата Мабтера® у пациентов с нарушением функции почек не установлены.

*Применение у пациентов с нарушением функции печени.* Безопасность и эффективность препарата Мабтера® у пациентов с нарушением функции печени не установлены.

### ***Инструкция по утилизации***

Утилизацию препарата Мабтера® следует проводить в соответствии с локальными требованиями.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Влияет ли препарат Мабтера® 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**

По рецепту.

### **Владелец Регистрационного удостоверения**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

### **Производитель**

Дженентек Инк., США

Genentech Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California (CA) 94080, USA

или

Genentech Inc., 4625 NW Brookwood Parkway, Hillsboro, Oregon (OR) 97124, USA

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

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

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия  
450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28  
тел./факс (347) 272 92 85  
[www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru)

**Фасовщик (первичная упаковка)**

Дженентек Инк., США  
Genentech Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California (CA) 94080, USA  
или  
Genentech Inc., 4625 NW Brookwood Parkway, Hillsboro, Oregon (OR) 97124, USA

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия  
Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия  
450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28  
тел./факс (347) 272 92 85  
[www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru)

**Упаковщик (вторичная/потребительская упаковка)**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария  
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия  
Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия  
450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28  
тел./факс (347) 272 92 85  
[www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru)

**Выпускающий контроль качества**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария  
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland



Рош Diagnostикс ГмбХ, Германия

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

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия

450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

тел./факс (347) 272 92 85

[www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru)

*Претензии потребителей направлять в компанию ЗАО «Рош-Москва» по адресу:*

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

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

*или через форму обратной связи на сайте:*

[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

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

450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

тел./факс (347) 272 92 85

[www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru)