

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мабтера, 1600 мг, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Ритуксимаб – это генно-инженерное химерное моноклональное антитело мыши/человека, представляющее собой гликозилированный иммуноглобулин, включающий мышинные последовательности вариабельной области легкой и тяжелой цепей и последовательности константных областей IgG1 человека. Антитело получено с использованием суспензии клеточной культуры млекопитающих (яичник китайского хомячка) и очищено с помощью аффинной и ионообменной хроматографии, включая процедуры инактивации и удаления специфических вирусов.

2.2 Качественный и количественный состав

Действующее вещество: ритуксимаб.

1 мл препарата содержит 120 мг ритуксимаба.

1 флакон содержит 1600 мг/13.4 мл ритуксимаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или желтоватого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Применяется у пациентов по следующим показаниям, в том числе у пациентов с затрудненным венозным доступом, после внутривенного введения первой дозы препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий».

Хронический лимфолейкоз

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

Рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией.

4.2 Режим дозирования и способ применения

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

Препарат Мабтера должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом.

Перед каждым применением препарата Мабтера всегда необходимо проводить премедикацию, включающую антипиретик и антигистаминный препарат (например, парацетамол и дифенгидрамин).

В случае применения препарата Мабтера не в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикостероиды, в состав премедикации также должны входить глюкокортикостероиды.

Режим дозирования

Рекомендуемый режим дозирования препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» в комбинации с химиотерапией у взрослых пациентов составляет 1600 мг вне зависимости от площади поверхности тела.

Перед началом подкожных (п/к) инъекций препарата Мабтера все пациенты должны обязательно получить полную дозу препарата Мабтера путем внутривенной (в/в) инфузии с использованием препарата Мабтера в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» (см. раздел 4.4).

Пациенты, которые не смогли получить полную дозу препарата Мабтера в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий», в последующих циклах должны продолжать получать препарат Мабтера в лекарственной форме, предназначенной для в/в введения, до тех пор, пока не будет введена полная доза препарата Мабтера в/в.

Таким образом, переход на введение препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» может быть осуществлен только во втором или последующем циклах лечения.

Важно сверяться с упаковкой лекарственного препарата, чтобы удостовериться в том, что пациенту вводится соответствующая лекарственная форма (для внутривенного или подкожного введения) в соответствующей дозировке согласно назначению.

Препарат Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» не предназначен для в/в введения и должен вводиться только путем подкожной инъекции.

Препарат Мабтера в дозировке 1600 мг предназначен только для п/к введения при терапии хронического лимфолейкоза.

Для снижения риска возникновения синдрома лизиса опухоли рекомендуется профилактическое обеспечение адекватной гидратации и введение урикостатики за 48 часов до начала терапии хронического лимфолейкоза. У пациентов с хроническим лимфолейкозом и содержанием лимфоцитов >25 тыс/мкл рекомендуется в/в введение преднизона/преднизолона в дозе 100 мг непосредственно перед инфузией препарата Мабтера с целью снижения частоты и тяжести острых инфузионных реакций и/или синдрома высвобождения цитокинов.

Рекомендуемый режим дозирования препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов и пациентов с рецидивирующей/химиоустойчивой формой заболевания составляет: препарат Мабтера в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе 375 мг/м^2 площади поверхности тела в день 0 первого цикла лечения, затем 1600 мг (фиксированная доза вне зависимости от площади поверхности тела) в день 1 каждого последующего цикла химиотерапии (всего 6 циклов). Химиотерапию следует проводить после введения препарата Мабтера.

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 (см. раздел 4.8).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов >65 лет коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мабтера у детей и подростков <18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Подкожно.

Препарат Мабтера 1600 мг в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» должен вводиться только в виде подкожной инъекции, приблизительно в течение 7 минут. Игла для подкожного введения должна быть присоединена к шприцу непосредственно перед введением препарата для предотвращения возможной закупорки иглы.

Препарат Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» следует вводить п/к только в переднюю брюшную стенку, инъекции никогда не следует выполнять

в гематомы, места с уплотнениями, повышенной чувствительностью, покраснениями, в родимые пятна, ткани рубцов.

Данные об опыте введения препарата в какие-либо иные зоны отсутствуют, поэтому область инъекций должна быть ограничена брюшной стенкой.

Препарат Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» и другие препараты, также предназначенные для п/к введения, по возможности, следует вводить в разные места.

В случае прерывания инъекции ее можно возобновить в том же самом месте или, при необходимости, изменить место инъекции.

Следует использовать стерильную иглу и шприц для забора раствора для подкожного введения из флакона.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к ритуксимабу, любому вспомогательному веществу препарата или к белкам мыши в анамнезе.

Острые тяжелые инфекционные заболевания.

Выраженный первичный или вторичный иммунодефицит.

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

Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

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

Информация, представленная в данной ОХЛП, относится к применению препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения».

Терапия препаратом Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» должна назначаться онкологом или гематологом. 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.

Реакции, связанные с введением препарата

К реакциям, связанным с введением препарата, относятся нежелательные явления, которые произошли в течение 24 ч после введения исследуемого препарата и расцененные как связанные с препаратом Мабтера.

При применении препарата Мабтера наблюдалось развитие реакций, связанных с введением препарата, которые могут быть обусловлены высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. Синдром высвобождения цитокинов трудно отличить от острых реакций гиперчувствительности.

При применении препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» местные реакции со стороны кожи (в том числе реакции в месте введения) в большинстве случаев были легкой или умеренной степени тяжести и не требовали какой-либо терапии. Такие реакции могут развиваться в любой момент в ходе терапии и включают боль, припухлость, уплотнение, кровотечение, эритему, зуд и сыпь. Некоторые реакции возникали более чем через 24 часа после введения препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения».

Первое введение ритуксимаба/препарата Мабтера следует проводить в виде в/в инфузии (лекарственная форма «концентрат для приготовления раствора для инфузий»), что позволяет эффективно контролировать возможные реакции, связанные с введением препарата, путем замедления или прерывания инфузии. Риск развития таких реакций наиболее высок при проведении первого цикла терапии. Препарат в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» необходимо применять, начиная не ранее чем со второго цикла. Пациенты, которые не смогли получить полную дозу препарата при в/в введении, в следующих циклах должны продолжать получать препарат в лекарственной форме, предназначенной для в/в введения, до тех пор, пока не будет введена полная доза ритуксимаба/препарата Мабтера в/в. Пациенты, получившие полную дозу препарата при в/в введении, могут получать вторую или последующие дозы препарата Мабтера в лекарственной форме, предназначенной для п/к введения.

Перед каждым применением препарата Мабтера необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол/ацетаминофен; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин). Если препарат Мабтера применяется не в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикостероиды, то в состав премедикации также входят глюкокортикостероиды.

После п/к инъекции препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» пациентов следует наблюдать на протяжении не менее 15 мин. Пациентам с повышенным риском развития реакций гиперчувствительности может потребоваться более продолжительный период наблюдения.

Следует проинформировать пациентов о необходимости немедленного обращения к врачу в случае возникновения симптомов тяжелых реакций гиперчувствительности или синдрома высвобождения цитокинов после применения препарата Мабтера вне зависимости от времени их возникновения.

В период пострегистрационного применения препарата Мабтера в лекарственной форме, предназначенной для в/в введения, сообщалось о летальных инфузионных реакциях. 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. В случае развития инфузионных реакций следует прервать введение препарата Мабтера и назначить медикаментозную терапию (в/в 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). В большинстве случаев развития инфузионных реакций, не угрожающих жизни, курс лечения ритуксимабом удалось полностью завершить. Продолжение терапии после полного исчезновения симптомов редко сопровождается повторным развитием тяжелых инфузионных реакций.

При в/в введении белковых препаратов описаны случаи развития анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности. При применении препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения 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. Больных с легочной симптоматикой или другими тяжелыми реакциями, связанными с введением препарата,

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 препарата Мабтера 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 наблюдался после первой внутривенной инфузии препарата Мабтера у больных с большим числом циркулирующих злокачественных лимфоцитов. Синдром лизиса опухоли включает гиперурикемию, гиперкалиемию, гипокальциемию, гиперфосфатемию, острую почечную недостаточность, повышение активности ЛДГ. Больные из группы риска (больные с высокой опухолевой нагрузкой или большим числом циркулирующих злокачественных клеток (>25 тыс/мкл), пациенты 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 в лекарственной форме для в/в введения 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 реакций, связанных с введением препарата, может быть особенно высок, препарат Мабтера 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 применения препарата Мабтера 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 применения 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 больных ограничен. Препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в введения, применялся 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. Препарат Мабтера не следует назначать пациентам с тяжелой острой инфекцией.

Гепатит В. При назначении препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в комбинации с химиотерапией отмечались реактивация вируса гепатита В или фульминантный гепатит (в том числе с летальным 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 для скрининга включает определение статуса HBsAg и HBeAb, в соответствии с местными рекомендациями могут быть добавлены и другие маркеры. 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 в лекарственной форме для в/в введения у пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом наблюдались случаи PML. Большинство пациентов получали препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в введения 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 РМЛ и консультацию невролога.

Кожные реакции. Зарегистрированы случаи развития таких тяжелых кожных реакций, как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с летальным 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 в лекарственной форме для в/в применения (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 в лекарственной форме для в/в применения (при сравнении с титром антител до лечения).

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.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды

взаимодействия

Данные о лекарственных взаимодействиях препарата Мабтера ограничены.

У пациентов с хроническим лимфолейкозом при одновременном применении препарата Мабтера в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий», флударабина или циклофосфида фармакокинетические показатели перечисленных препаратов не изменяются.

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

Доклинических исследований фертильности не проводилось.

Контрацепция у мужчин и женщин

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 препарат Мабтера во время беременности, наблюдались временное истощение пула В-клеток и лимфоцитопения. В связи с этим препарат Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» не следует назначать беременным женщинам.

Лактация

Иммуноглобулины класса IgG, циркулирующие в крови матери, выделяются с грудным молоком; сообщалось также, что ритуксимаб в низких концентрациях выделяется с грудным молоком. Принимая во внимание, что клиническое значение полученных данных для младенцев неизвестно, препарат Мабтера не следует применять в период грудного вскармливания.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Мабтера не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В ходе программы разработки профиль безопасности препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения был сопоставим с профилем безопасности препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения, за исключением местных реакций со стороны кожи.

При п/к введении местные реакции со стороны кожи, включая реакции в месте введения, наблюдались очень часто (у до 20% пациентов с неходжкинской лимфомой и у 42% пациентов с хроническим лимфолейкозом). Чаще всего местные реакции со стороны кожи у пациентов с неходжкинской лимфомой включали эритему (13%), боль (7%), отечность (4%), а у пациентов с хроническим лимфолейкозом – эритему (26%), боль (16%), припухлость (5%).

В большинстве случаев явления были легкой или умеренной степени тяжести, за исключением одного пациента с неходжкинской лимфомой и двух пациентов с хроническим лимфолейкозом, у которых отмечались местные реакции со стороны кожи 3 степени тяжести (сыпь и эритема, боль, припухлость, соответственно).

Местные реакции со стороны кожи любой степени тяжести при введении препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения чаще всего возникали при первом п/к введении препарата (цикл 2) и следующим за ним вторым, частота возникновения снижалась с последующими инъекциями.

Случаев анафилаксии и тяжелых реакций гиперчувствительности, синдрома высвобождения цитокинов или синдрома лизиса опухоли при применении препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в клинических исследованиях не наблюдалось.

Мабтера в лекарственной форме для п/к введения

Риск развития острых реакций, связанных с введением препарата при использовании лекарственной формы для п/к введения, оценивали в трех клинических исследованиях.

В одном исследовании у пациентов с неходжкинской лимфомой тяжелые реакции, связанные с введением препарата, не зарегистрированы.

В другом исследовании у пациентов с неходжкинской лимфомой тяжелые реакции, связанные с введением препарата (≥ 3 степени тяжести), были зарегистрированы у двух пациентов (2%) после п/к введения препарата и включали сыпь в месте инъекции и сухость во рту 3 степени тяжести.

В исследовании у пациентов с хроническим лимфолейкозом тяжелые реакции, связанные с введением препарата (≥ 3 степени тяжести), были зарегистрированы у четырех пациентов (5%) после п/к введения препарата (тромбоцитопения 4 степени тяжести и тревожность, эритема в месте инъекции и крапивница 3 степени тяжести).

Мабтера в лекарственной форме для в/в введения

Опыт применения препарата при неходжкинской лимфоме и хроническом лимфолейкозе

Общий профиль безопасности препарата Мабтера при терапии неходжкинской лимфомы и хронического лимфолейкоза основан на данных пациентов из клинических исследований и пострегистрационного наблюдения.

Эти пациенты получали лечение препаратом Мабтера в качестве монотерапии (в рамках индукционной терапии, либо в рамках поддерживающего лечения после индукционной терапии) или в комбинации с химиотерапией.

Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших препарат Мабтера, были инфузионные реакции, которые в большинстве случаев наблюдались при первой инфузии. Частота возникновения симптомов инфузионной реакции существенно уменьшалась при последующих инфузиях препарата и составила менее 1% после применения восьмой дозы препарата Мабтера.

Инфекции (преимущественно бактериальные и вирусные) развились в ходе клинических исследований приблизительно у 30-55% пациентов с неходжкинской лимфомой и у 30-50% пациентов с хроническим лимфолейкозом.

Наиболее часто сообщались/наблюдались следующие серьезные нежелательные реакции:

- инфузионные реакции (включая синдром высвобождения цитокинов, синдром лизиса опухоли) (см. раздел «Особые указания»);
- инфекции (см. раздел «Особые указания»);
- явления со стороны сердечно-сосудистой системы (см. раздел «Особые указания»).

Сообщалось о других серьезных нежелательных реакциях, включая реактивацию вируса гепатита В и прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию (PML) (см. раздел «Особые указания»).

Данные по частоте возникновения нежелательных реакций, отмеченных при применении препарата Мабтера в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией, обобщены в таблице 1.

Частоту возникновения нежелательных реакций определяют следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 -$

<1/1000), очень редко (<1/10000) или частота неизвестна (не может быть определена, исходя из имеющихся данных). В каждой группе, сформированной по частоте возникновения, нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени серьезности.

Для нежелательных реакций, отмеченных только в период пострегистрационного наблюдения и частота возникновения которых не поддавалась оценке, указано «частота неизвестна».

Табличное резюме нежелательных реакций

Таблица 1. Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или в период пострегистрационного наблюдения у пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом, получавших препарат Мабтера в виде монотерапии/ поддерживающей терапии или в комбинации с химиотерапией.

Класс систем органов по словарю MedDRA*	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	бактериальные инфекции, вирусные инфекции, +бронхит	сепсис, +пневмония, +инфекции, сопровождающиеся повышением температуры тела, +опоясывающий герпес, +инфекции дыхательных путей, грибковые инфекции, инфекции неизвестной этиологии, +острый бронхит, +синусит, гепатит В ¹		серьезные вирусные инфекции ²		

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нейтропения, лейкопения, +фебрильная нейтропения, +тромбоцитопения	анемия, +панцитопения, +гранулоцитопения	нарушения свертываемости крови, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лимфаденопатия		транзиторное повышение сывороточных уровней IgM ³	отсроченная нейтропения ³
Нарушения со стороны иммунной системы	инфузионные реакции ⁴ , ангионевротический отек	гиперчувствительность		анафилаксия	синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов ⁴ , сывороточная болезнь	связанная с инфузией острая обратимая тромбоцитопения ⁴
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		гипергликемия, снижение массы тела, периферический отек, отек лица, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гипокальциемия				
Нарушения психики			депрессия, нервность			
Нарушения со стороны нервной системы		парестезия, гипестезия, возбуждение, бессонница, вазодилатация, головокружение	дисгевзия		периферическая нейропатия, паралич лицевого нерва ⁵	невропатия черепно-мозговых нервов, потеря других видов

		ение, тревога				чувствительности ⁵
Нарушения со стороны органа зрения		нарушение слезоотделения, конъюнктивит			потеря зрения ⁵	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		шум в ушах, боль в ушах				потеря слуха ⁵
Нарушения со стороны сердца		+инфаркт миокарда ^{4,6} , аритмия, +мерцательная аритмия, тахикардия, +нарушение со стороны сердца	+недостаточность левого желудочка, +наджелудочковая тахикардия, +желудочковая тахикардия, +стенокардия, +ишемия миокарда, брадикардия	тяжелые нарушения со стороны сердца ^{4,6}	сердечная недостаточность ^{4,6}	
Нарушения со стороны сосудов		повышение артериального давления, ортостатическая гипотензия, понижение артериального давления			васкулит (преимущественно кожный), лейкоцитокластический васкулит	
Нарушения со стороны дыхатель		бронхоспазм ⁴ , респираторные	бронхиальная астма, облитерирующий	интерстициальная болезнь легких ⁷	дыхательная недостаточность ⁴	инфильтрация легких

ной системы, органов грудной клетки и средостения		заболевания, боли в грудной клетке, одышка, усиление кашля, ринит	бронхиолит, нарушение функции легких, гипоксия			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота	рвота, диарея, боль в животе, дисфагия, стоматит, запор, диспепсия, анорексия, першение в горле	увеличение живота		перфорация желудочно-кишечного тракта ⁷	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	зуд, сыпь, ⁺ алопеция	крапивница, потливость, повышенное потоотделение ночью, ⁺ заболевания со стороны кожи			тяжелые буллезные реакции, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) ⁷	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		мышечный гипертонус, миалгия, артралгия, боль в спине, боль в области шеи, боль				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					почечная недостаточность ⁴	

Общие расстройства и нарушения в месте введения	лихорадка, озноб, астения, головная боль	боль в очагах опухоли, приливы, слабость, гриппоподобный синдром, +утомляемость, +озноб, +полиорганная недостаточность ⁴	боль в месте инъекции			
Лабораторные и инструментальные данные	снижение концентрации иммуноглобулинов G (IgG)					

* MedDRA - медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности
Для каждой нежелательной реакции частота возникновения основывается на реакциях всех степеней тяжести (от легкой до тяжелой) за исключением нежелательных реакций, обозначенных «+», для которых частота возникновения основывается только на тяжелых реакциях (≥ 3 степени тяжести в соответствии с критериями токсичности Национального института рака [NCI-CTC]). Указана только наивысшая частота возникновения, наблюдавшаяся в исследованиях.

¹ Включая реактивацию и первичные инфекции; частота указана на основании наблюдений при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза по схеме R-FC (ритуксимаб + флударабин, циклофосфамид).

² См. также подраздел «Инфекции» ниже.

³ См. также подраздел «Нежелательные реакции со стороны системы крови» ниже.

⁴ См. также подраздел «Инфузионные реакции» ниже. В редких случаях отмечали летальные исходы.

⁵ Признаки и симптомы невралгии черепно-мозговых нервов. Возникали в разное время вплоть до нескольких месяцев после завершения терапии препаратом Мабтера.

⁶ Наблюдались в основном у пациентов с предшествующим заболеванием сердца и/или с кардиотоксичной химиотерапией; были преимущественно ассоциированы с инфузионными реакциями.

⁷ Включая случаи с летальным исходом.

Следующие термины отмечали как нежелательные явления в клинических исследованиях, однако при терапии препаратом Мабтера о них сообщалось с одинаковой или меньшей частотой по сравнению с контрольными группами: гематотоксичность, нейтропеническая инфекция, инфекция мочевыводящих путей, нарушение чувствительности, пирексия.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

В клинических исследованиях более чем у 50% пациентов регистрировались признаки и симптомы, характерные для инфузионной реакции. Они наблюдались преимущественно во время первой инфузии, обычно в первый или второй час с начала инфузии. Эти симптомы включали в основном лихорадку, озноб и дрожь. Другие симптомы включали «приливы», ангионевротический отек, бронхоспазм, рвоту, тошноту, крапивницу/сыпь, утомляемость, головную боль, першение в горле, ринит, зуд, боль, тахикардию, повышение артериального давления, понижение артериального давления, одышку, диспепсию, астению и признаки синдрома лизиса опухоли.

Тяжелые инфузионные реакции (такие как бронхоспазм, понижение артериального давления) возникали в 12% случаев.

В некоторых случаях сообщалось о дополнительных реакциях: инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, отек легких и острая обратимая тромбоцитопения.

Отмечались с меньшей или неизвестной частотой обострение имевшихся ранее заболеваний сердца, таких как стенокардия, застойная сердечная недостаточность или тяжелые нарушения со стороны сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, мерцательная аритмия), отек легких, полиорганная недостаточность, синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов, почечная недостаточность и дыхательная недостаточность. Частота возникновения симптомов инфузионной реакции существенно уменьшалась при последующих инфузиях препарата и составляла <1% к восьмому циклу терапии, содержащей препарат Мабтера.

Инфекции

Препарат Мабтера вызывает истощение пула В-клеток у 70-80% пациентов, однако только у небольшой части пациентов его применение сопровождалось снижением концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови.

В рандомизированных исследованиях локализованные кандидозные инфекции, а также опоясывающий герпес отмечали с более высокой частотой в группах терапии препаратом Мабтера. Тяжелые инфекции были отмечены примерно у 4% пациентов, получавших лечение препаратом Мабтера в качестве монотерапии. При терапии препаратом Мабтера наблюдалось увеличение общей частоты инфекций, в том числе инфекций 3 или 4 степени тяжести в течение курса поддерживающей терапии препаратом Мабтера продолжительностью до 2 лет при сравнении с группой наблюдения. Не наблюдалось кумулятивной токсичности в отношении инфекций, зарегистрированных в течение

2-летнего периода терапии. Кроме того, во время терапии препаратом Мабтера отмечали другие тяжелые вирусные инфекции (первичная инфекция, реактивация вируса или обострение), некоторые из которых привели к летальному исходу.

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 вирус простого герпеса), полиомавирусом JC (PML) и вирусом гепатита С.

В клинических исследованиях зарегистрированы случаи PML с летальным исходом у пациентов после прогрессирования заболевания и повторного лечения. Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В, большинство из которых наступало у пациентов, получавших препарат Мабтера в комбинации с цитотоксической химиотерапией.

У пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом частота гепатита В (реактивация вируса гепатита В и первичная инфекция) 3 и 4 степени тяжести в группе R-FC составила 2%, по сравнению с 0% в группе FC.

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).

Нежелательные реакции со стороны системы крови

В ходе клинических исследований монотерапии препаратом Мабтера в течение 4 недель отклонения гематологических показателей от нормы наблюдались у меньшей части пациентов и имели, как правило, легкий и обратимый характер. Тяжелая (3 и 4 степени тяжести) нейтропения отмечена у 4.2% пациентов, анемия тяжелой степени тяжести – у 1.1% пациентов и тромбоцитопения тяжелой степени тяжести – у 1.7% пациентов. В течение курса поддерживающей терапии препаратом Мабтера продолжительностью до 2 лет с более высокой частотой по сравнению с группой наблюдения отмечали развитие лейкопении (5% по сравнению с 2%, 3 и 4 степени тяжести) и нейтропении (10% по сравнению с 4%, 3 и 4 степени тяжести).

Частота возникновения тромбоцитопении была низкой (<1%, 3 и 4 степени тяжести) и не различалась между группами терапии.

В исследованиях препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией следующие явления обычно наблюдались чаще, чем при использовании только химиотерапии: лейкопения 3 и

4 степени тяжести (88% по схеме R-CHOP (ритуксимаб + циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) по сравнению с 79% по схеме CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон); 23% по схеме R-FC по сравнению с 12% по схеме FC), нейтропения (24% по схеме R-CVP (ритуксимаб + циклофосфамид, винкристин, преднизолон) по сравнению с 14% по схеме CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон); 97% по схеме R-CHOP по сравнению с 88% по схеме CHOP; 30% по схеме R-FC по сравнению с 19% по схеме FC у пациентов с хроническим лимфолейкозом, ранее не получавших лечение) и панцитопения (3% по схеме R-FC по сравнению с 1% по схеме FC у пациентов хроническим лимфолейкозом, ранее не получавших лечение). Тем не менее, более высокая частота развития нейтропении у пациентов, получавших препарат Мабтера в комбинации с химиотерапией, не ассоциировалась с повышением частоты возникновения инфекционных и паразитарных заболеваний по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию.

В исследованиях у ранее нелеченых пациентов и пациентов с рецидивирующим или химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом, было установлено, что примерно у 25% пациентов, получавших препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в комбинации с химиотерапией FC, нейтропения характеризовалась длительным течением (уровень нейтрофилов сохранялся ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ с 24 по 42 день после введения последней дозы) или более поздними сроками манифестации (уровень нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ по истечении 42 дня после введения последней дозы у пациентов с отсутствием предшествующей длительной нейтропении или с разрешившейся до 42 дня нейтропенией) после проведения терапии по схеме препарат Мабтера в комбинации с FC.

Различий в частоте возникновения анемии не отмечали. Сообщали о нескольких случаях поздней нейтропении, развившихся более чем через четыре недели после последней инфузии препарата Мабтера. В исследовании первой линии терапии хронического лимфолейкоза у пациентов с заболеванием в стадии С по классификации Binet отмечали больше нежелательных явлений в группе R-FC по сравнению с группой FC (83% по сравнению с 71% соответственно). Сообщалось о случаях развития тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести у пациентов с рецидивирующим или химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом: у 11% пациентов в группе R-FC по сравнению с 9% пациентов в группе FC.

В исследованиях применения препарата Мабтера у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема после начала терапии наблюдалось транзиторное повышение

концентрации IgM в сыворотке крови, которое, вероятно, ассоциируется с повышенной вязкостью крови и связанными с этим симптомами. Транзиторное повышение концентрации IgM обычно возвращается к минимальному исходному значению через 4 месяца.

Нежелательные реакции со стороны сердца и сосудов

Побочные эффекты со стороны сердца и сосудов были отмечены у 18.8% пациентов в ходе клинических исследований монотерапии препаратом Мабтера. Наиболее часто встречались понижение и повышение артериального давления. В единичных случаях во время инфузии препарата в лекарственной форме для в/в введения наблюдалось нарушение сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести (включая желудочковую и суправентрикулярную тахикардию) и стенокардия. В ходе поддерживающей терапии частота нарушений со стороны сердца и сосудов 3 и 4 степеней тяжести была сопоставима в группе наблюдения и в группе терапии препаратом Мабтера. Нарушения со стороны сердца (включая мерцательную аритмию, инфаркт миокарда, левожелудочковую недостаточность, ишемию миокарда) расценивались как серьезные, и возникали у 3% пациентов, получавших препарат Мабтера, и у менее 1% пациентов в группе наблюдения. В исследованиях по оценке применения препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией частота нарушений сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести, главным образом суправентрикулярных аритмий (тахикардия, трепетание и мерцание предсердий), в группе R-СНОР была выше (14 пациентов, 6.9%), чем в группе СНОР (3 пациента, 1.5%). 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-СНОР и СНОР 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. У пациентов с хроническим лимфолейкозом общая частота нарушений со стороны сердца и сосудов 3 или 4 степени тяжести была низкой, как в первой линии терапии (4% в группе R-FC, 3% в группе FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (4% в группе R-FC, 4% в группе FC).

Нарушения со стороны дыхательной системы

Сообщалось о случаях интерстициальной болезни легких, некоторые из них были с летальным исходом.

Нарушения со стороны нервной системы

Во время терапии (фаза индукционной терапии по схеме R-СНОР в течение максимум восьми циклов) у четырех пациентов (2%) из группы R-СНОР с сердечно-сосудистыми факторами риска развились тромбоэмболические нарушения мозгового кровообращения в ходе первого цикла терапии. Разница между группами в частоте других тромбоэмболий отсутствовала.

Напротив, у трех пациентов (1.5%) из группы СНОР развились нарушения мозгового кровообращения в период последующего наблюдения. У пациентов с хроническим лимфолейкозом общая частота неврологических нарушений 3 или 4 степени тяжести была низкой как при первой линии терапии (4% в группе R-FC, 4% в группе FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (3% в группе R-FC, 3% в группе FC).

У пациентов, получавших препарат Мабтера, наблюдались случаи развития синдрома обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRES)/синдрома обратимой лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRLS). Признаки и симптомы включали 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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

При терапии неходжкинской лимфомы препаратом Мабтера у пациентов наблюдалась перфорация желудочно-кишечного тракта, в некоторых случаях с летальным исходом. В большинстве этих случаев препарат Мабтера применялся в комбинации с химиотерапией.

Концентрация IgG

В клиническом исследовании по оценке поддерживающей терапии препаратом Мабтера при рецидивирующей/химиоустойчивой фолликулярной лимфоме медиана концентрации IgG была ниже нижней границы нормы (<7 г/л) после индукционной терапии в группе пациентов, получавших препарат Мабтера, и в группе наблюдения. В группе наблюдения медиана концентрации IgG последовательно увеличивалась и превысила нижнюю границу нормы, в то время как в группе, получавшей препарат Мабтера медиана концентрации IgG не изменилась.

Доля пациентов с концентрацией IgG ниже нижней границы нормы в группе, получавшей препарат Мабтера в течение 2 лет терапии, составляла около 60%, в то время как в группе наблюдения концентрация IgG снизилась (у 36% пациентов через 2 года).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко сообщалось о токсическом эпидермальном некролизе (синдроме Лайелла) и синдроме Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с летальным исходом.

Особые категории пациентов - монотерапия препаратом Мабтера

Пожилым 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 (<65 лет).

Высокая опухолевая нагрузка

У пациентов с высокой опухолевой нагрузкой была повышена частота нежелательных реакций 3 и 4 степени тяжести по сравнению с пациентами без высокой опухолевой нагрузки (25.6% по сравнению с 15.4%). Частота нежелательных реакций любой степени тяжести была сходной в обеих группах.

Повторная терапия

Доля пациентов, у которых отмечали нежелательные реакции во время повторных курсов терапии препаратом Мабтера, была сопоставима с долей пациентов, у которых отмечали нежелательные реакции при проведении первоначальной терапии (нежелательные реакции любой степени тяжести 3 либо 4 степени тяжести).

Особые категории пациентов - комбинированная терапия препаратом Мабтера

Пожилым возраст (≥65 лет)

Частота нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести со стороны крови и лимфатической системы была выше у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми пациентами (<65 лет) с рецидивирующим/химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом или ранее не получавшими лечения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

- *Российская Федерация*

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

тел. +7 (495) 698 45 38, +7 (499) 578 02 30; факс +7 (495) 698 15 73

e-mail: pharm@roszdravnadzor.ru

<https://roszdravnadzor.ru/>

4.9 Передозировка

Зарегистрированы 3 эпизода случайной передозировки при в/в введении дозы 2780 мг препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения», не сопровождавшиеся какими-либо последствиями. В случае передозировки препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» или медицинской ошибки следует 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, антитела моноклональные.

Код АТХ: L01XC02

Механизм действия

Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-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*.

Фармакодинамические эффекты

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.

Антимышинные антитела у обследованных больных не выявлены.

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. Исходя из этих соображений, сравнение частоты обнаружения антител к ритуксимабу и частоты обнаружения антител к другим биологическим препаратам может оказаться неинформативным.

Полученные данные показывают, что при подкожном (п/к) введении препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» образование антител к ритуксимабу (антихимерные антитела) сравнимо с наблюдавшимся после внутривенного (в/в) введения препарата Мабтера в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий».

При п/к введении препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» пациентам с хроническим лимфолейкозом частота образования/повышения антител к ритуксимабу в результате терапии была сходной с таковой при в/в введении (12% против 15%, соответственно). Частота образования/повышения антител к рекомбинантной человеческой гиалуронидазе (rHuPH20) при п/к введении препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» составила 12%. Ни у одного из этих пациентов не обнаружено нейтрализующих антител.

Клиническое значение образования антител к ритуксимабу или антител к гHuRH20 после терапии препаратом Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» неизвестно.

Наличие антител к ритуксимабу или антител к гHuRH20 не оказывало влияния на безопасность или эффективность препарата при исследовании.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

У пациентов с ранее нелеченным хроническим лимфолейкозом при введении препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» в фиксированной дозе 1600 мг в комбинации с химиотерапией (флударабин и циклофосфамид (FC)) каждые 4 недели в течение 5 циклов (после одного цикла терапии препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе 375 мг/м²) максимальная концентрация (C_{max}) ритуксимаба в сыворотке крови в цикле 6 была ниже по сравнению с в/в введением препарата Мабтера в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» (в дозе 500 мг/м² в циклах 2-6). Средние геометрические (CV%) значения для препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» и для препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения «концентрат для приготовления раствора для инфузий» составили 202 (36.1) мкг/мл и 280 (24.6) мкг/мл, соответственно; итоговое соотношение средних геометрических значений ($C_{max, п/к}/C_{max, в/в}$) составило 0.719 (90% ДИ: 0.653, 0.792). Геометрическое среднее значение времени достижения максимальной концентрации (t_{max}) при введении препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» составило приблизительно 3 дня по сравнению с t_{max} , отмечавшемся в конце или близко к концу в/в инфузии препарата Мабтера в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий».

Распределение

У пациентов с ранее нелеченным хроническим лимфолейкозом при введении препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» в фиксированной дозе 1600 мг в комбинации с химиотерапией (флударабин и циклофосфамид (FC)) каждые 4 недели в течение 6 циклов (1 цикл терапии препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе 375 мг/м² и 5 циклов терапии препаратом Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения») среднее геометрическое значение минимальной концентрации (C_{trough})

ритуксимаба в сыворотке крови в цикле 5 (перед введением в цикле 6) было выше по сравнению с таковым при в/в введении препарата Мабтера в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» (1 цикл в дозе 375 мг/м² и 5 циклов в дозе 500 мг/м²): 97.5 мкг/мл против 61.5 мкг/мл, соответственно.

Аналогичным образом, среднее геометрическое значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в цикле 6 при введении препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» было выше, чем при в/в введении препарата Мабтера в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» (4088 мкг х день/мл против 3630 мкг х день/мл, соответственно).

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Фармакокинетические данные у больных с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Рекомбинантная человеческая гиалуронидаза (rHuPH20)

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

α,α -трегалозы дигидрат

L-метионин

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

При п/к введении препарата Мабтера могут использоваться полипропиленовые или поликарбонатные шприцы, двухконцевые и инъекционные иглы из нержавеющей стали в силу совместимости материала с препаратом.

6.3 Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года 6 месяцев

После забора в шприц

После забора раствора в шприц препарат Мабтера, раствор для подкожного введения, физически и химически стабилен в течение 48 ч при температуре от 2 до 8 °С или 8 ч при

температуре 30 °С и дневном рассеянном свете. Из соображений микробиологической безопасности препарат следует использовать немедленно. Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения препарата являются ответственностью пользователя и не должны превышать 48 ч при температуре от 2 до 8 °С или 8 ч при температуре 30 °С и дневном рассеянном свете – при условии, что приготовление раствора проводилось в контролируемых и валидируемых асептических условиях.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2-8 °С в картонной пачке для защиты от света.

Не замораживать.

Условия хранения после забора в шприц см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 1600 мг/13.4 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

1 флакон с препаратом вместе с инструкцией по применению (листок-вкладыш) помещают в картонную пачку.

С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Иглы и шприцы нельзя использовать повторно. Использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость). Утилизацию препарата Мабтера и расходных материалов следует проводить в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

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

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

- *Российская Федерация*

АО «Рош-Москва»

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

www.roche.ru

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Мабтера, раствор для подкожного введения, доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancomission.org>.