

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**  
**МАБТЕРА®**

**Регистрационный номер**

ЛП-002575

**Торговое наименование**

Мабтера®

**Международное непатентованное наименование**

Ритуксимаб

**Лекарственная форма**

Раствор для подкожного введения

**Состав**

1 мл препарата содержит:

*действующее вещество:* ритуксимаб – 120 мг;

*вспомогательные вещества:* рекомбинантная человеческая гиалуронидаза (гHuPH20) –

2000 ЕД, L-гистидин – 0.53 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат – 3.46 мг,

$\alpha,\alpha$ -трегалозы дигидрат – 79.22 мг, L-метионин – 1.49 мг, полисорбат 80 – 0.60 мг, вода для инъекций до 1 мл.

1 флакон содержит 1400 мг ритуксимаба.

**Описание**

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или желтоватого 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 В-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.

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 после подкожного (п/к) введения 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 неходжкинской лимфомой частота образования/повышения антител к ритуксимабу в результате терапии была низкой и сходной с таковой при в/в введении (2% против 1.5%, соответственно). Частота образования/повышения антител к рекомбинантной человеческой гиалуронидазе (гHuPH20) при п/к введении препарата Мабтера® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» пациентам с неходжкинской лимфомой составила 13% по сравнению с 8% при в/в введении. Ни у одного из этих пациентов не обнаружено нейтрализующих антител. Общая доля пациентов с наличием антител к гHuPH20 в целом не менялась в течение периода последующего наблюдения.

Клиническое значение образования антител к ритуксимабу или антител к гHuPH20 после терапии препаратом Мабтера® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» неизвестно.

Наличие антител к ритуксимабу или антител к гHuPH20 не оказывало влияния на безопасность или эффективность препарата при исследовании.

### ***Фармакокинетика***

#### ***Неходжкинская лимфома***

##### ***Всасывание***

У пациентов с фолликулярной лимфомой, ответивших на индукционную терапию препаратом Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения, во время поддерживающего лечения, включавшего, как минимум, один цикл терапии препаратом Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>, медиана максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) ритуксимаба в сыворотке крови при последующем применении препарата Мабтера® в лекарственной форме для п/к введения в фиксированной дозе 1400 мг по схеме каждые 2 месяца составила 201 мкг/мл, при введении каждые 3 месяца – 189 мкг/мл. Медиана времени достижения максимальной концентрации ( $t_{max}$ ) – 3 дня.

У ранее нелеченных пациентов с фолликулярной лимфомой во время 7 цикла индукционной терапии, включавшей один цикл препарата Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> при дальнейшем применении препарата Мабтера® в лекарственной форме для п/к введения в фиксированной дозе 1400 мг по схеме каждые 3 недели в комбинации с химиотерапией, среднее геометрическое значение  $C_{max}$  – 236.82 мкг/мл (коэффициент вариации 29.41%).

По данным популяционного фармакокинетического анализа абсолютная биодоступность после п/к инъекции препарата Мабтера® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» – 71%.

#### *Распределение*

У пациентов с фолликулярной лимфомой, ответивших на индукционную терапию препаратом Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения, во время 2 цикла поддерживающего лечения, включавшего, как минимум, один цикл терапии препаратом Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>, средние геометрические значения минимальной концентрации ( $C_{trough}$ ) ритуксимаба в сыворотке крови при дальнейшем применении препарата Мабтера® в лекарственной форме для п/к введения в фиксированной дозе 1400 мг по схеме 1 раз каждые 2 месяца и 1 раз каждые 3 месяца составили 32.2 и 12.1 мкг/мл, соответственно. Средние геометрические значения площади под кривой «концентрация-время» в пределах интервала дозирования  $\tau$  ( $AUC_{\tau}$ ) составили 5430 и 5320 мкг х день/мл.

У ранее нелеченных пациентов с фолликулярной лимфомой при применении препарата Мабтера® в лекарственной форме для п/к введения в фиксированной дозе 1400 мг по схеме каждые 3 недели в комбинации с химиотерапией в цикле 7 (к 8 циклу) индукционной терапии, включавшей один цикл препарата Мабтера® для в/в введения в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>, средняя геометрическая  $C_{trough}$  составила 134.6 мкг/мл,  $AUC_{\tau}$  – 3778.9 мкг х день/мл. Медиана конечного периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 29.7 дня. При увеличении площади поверхности тела показатели, характеризующие клиренс и объем распределения, повышаются. Антитела к препарату не оказывают клинически значимого влияния на клиренс.

#### ***Фармакокинетика у отдельных групп пациентов***

##### *Пожилрой возраст*

С возрастом повышается центральный объем распределения и уменьшается константа скорости всасывания (у пациентов старше 60 лет), при этом возраст не влияет на экспозицию ритуксимаба.

##### *Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью*

Фармакокинетические данные у больных с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

#### **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».

#### Неходжкинская лимфома

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 (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон).

#### **Противопоказания**

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

Острые инфекционные заболевания, выраженный первичный или вторичный иммунодефицит.

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

Беременность и период грудного вскармливания.

#### **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 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.

#### *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**

Подкожно.

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®, раствор для подкожного введения, 1400 мг предназначен только для терапии неходжкинской лимфомы.

Препарат Мабтера® должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом.

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

Препарат Мабтера® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» не предназначен для в/в введения!

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. Данные об опыте введения препарата в какие-либо иные зоны отсутствуют. Не следует вводить лекарственный препарат в гематомы, места с уплотнениями, повышенной чувствительностью, покраснениями, в родимые пятна, ткани рубцов.

Подкожные инъекции препарата Мабтера® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» и дозировке 1400 мг проводят приблизительно в течение 5 минут. В случае прерывания инъекции ее можно возобновить в том же самом месте или, при необходимости, изменить место инъекции.

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.

#### *Премедикация и профилактические средства*

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.

#### *Режим дозирования*

Первую дозу ритуксимаба/препарата Мабтера® все пациенты должны получить путем в/в введения препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий»!

Риск развития инфузионных реакций и/или реакций, связанных с введением препарата, наиболее высок при проведении первого цикла терапии. Применение ритуксимаба/препарата Мабтера® в лекарственной форме для внутривенного введения в первом цикле терапии позволяет контролировать инфузионные реакции и/или реакции, связанные с введением препарата, путем замедления или прерывания инфузии.

Препарат Мабтера® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» необходимо применять только во втором и/или последующих циклах терапии!

*Первое введение: лекарственная форма «концентрат для приготовления раствора для инфузий»*

Первую дозу ритуксимаба/препарата Мабтера® (375 мг/м<sup>2</sup>) необходимо вводить в виде в/в инфузии препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий». Для в/в введения следует использовать ритуксимаб/препарат Мабтера® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» (см. соответствующую инструкцию по медицинскому применению).

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

*Последующие введения: лекарственная форма «раствор для подкожного введения»*

Пациенты, которые не смогли получить полную дозу ритуксимаба/препарата Мабтера® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий», в последующих циклах должны продолжать получать ритуксимаб/препарат Мабтера® 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 ритуксимаба/препарата Мабтера® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий», могут получать вторую или последующие дозы препарата Мабтера® в лекарственной форме, предназначенной для п/к введения. Более подробная информация представлена в разделе «Особые указания».

#### *Фолликулярная неходжкинская лимфома*

##### Комбинированная терапия

Рекомендуется в комбинации с химиотерапией в качестве индукционной терапии у ранее нелеченных пациентов или пациентов с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомой:

1 цикл ритуксимаба/препарата Мабтера® в/в в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> + ≤7 циклов препарата Мабтера® п/к в фиксированной дозе 1400 мг, независимо от площади поверхности тела; в 1-ый день каждого цикла химиотерапии после в/в введения глюкокортикостероида в качестве компонента терапии, если это применимо.

##### Поддерживающая терапия

У ранее нелеченных пациентов после ответа на индукционную терапию рекомендуется введение препарата Мабтера® п/к в фиксированной дозе 1400 мг, независимо от площади поверхности тела, 1 раз в 2 месяца (начинать спустя 2 месяца с момента введения последней дозы индукционной терапии), не более 2 лет (12 введений). При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Мабтера® следует прекратить.

У пациентов с рецидивирующей/ рефрактерной фолликулярной лимфомой после ответа на индукционную терапию рекомендуется введение препарата Мабтера® п/к в фиксированной дозе 1400 мг, независимо от площади поверхности тела, 1 раз в 3 месяца (начинать спустя 3 месяца с момента введения последней дозы индукционной терапии), не более 2 лет (8 введений). При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Мабтера® следует прекратить.

#### *Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома*

Препарат Мабтера® следует использовать в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР:

1 цикл ритуксимаба/препарата Мабтера® в/в в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с СНОР + 7 циклов препарат Мабтера® п/к в фиксированной дозе 1400 мг, независимо от площади поверхности тела; в 1-ый день каждого цикла химиотерапии после в/в введения глюкокортикостероида в качестве компонента терапии СНОР.

Безопасность и эффективность препарата Мабтера® не были установлены при терапии диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы в сочетании с другими схемами химиотерапии.



### *Коррекция дозы в ходе терапии*

Не рекомендуется снижать дозу препарата Мабтера®.

Если препарат Мабтера® применяется в комбинации с химиотерапией, применяются стандартные схемы снижения дозы химиотерапевтических препаратов.

### *Дозирование в особых случаях*

#### *Детский возраст*

Безопасность и эффективность препарата Мабтера® у детей и подростков (<18 лет) не установлены.

#### *Пожилый возраст*

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

### ***Правила хранения раствора для подкожного введения после забора в шприц***

После забора раствора в шприц препарат Мабтера®, раствор для подкожного введения 1400 мг/11.7 мл, физически и химически стабилен в течение 48 ч при температуре от 2 до 8°C или 8 ч при температуре 30°C 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°C или 8 ч при температуре 30°C и дневном рассеянном свете – при условии, что приготовление раствора проводилось в контролируемых и валидируемых асептических условиях.

### **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***

Профиль безопасности препарата Мабтера® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» сопоставим с профилем безопасности препарата Мабтера® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий».

При п/к введении местные реакции со стороны кожи, включая реакции в месте введения, наблюдались очень часто (у 23% 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 (8%), 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 «раствор для подкожного введения» чаще всего возникали при первом введении препарата подкожно (цикл 2), затем при втором введении, 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 «раствор для подкожного введения» в клинических исследованиях не наблюдалось.

***Реакции, наблюдавшиеся при в/в введении препарата Мабтера® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий»***

***Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения 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® в лекарственной форме для в/в введения.

*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 бронхолит, 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 лактатдегидрогеназы (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, алоpecia\*.

*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 лекарственной форме для в/в введения 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 (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид).

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

Ниже приведены нежелательные явления, встречавшиеся при терапии препаратом Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения 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 лекарственной форме для в/в введения в комбинации с химиотерапией по схемам MCP, CHVP-IFN не отличается от такового при комбинации препарата с CVP, CHOP или FC в соответствующих популяциях.

### ***Реакции, связанные с введением препарата***

#### ***Монотерапия препаратом Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения (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 лекарственной форме для в/в введения в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) при неходжкинской лимфоме; R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; R-FC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид) при хроническом лимфолейкозе

Инфузионные реакции 3 и 4 степени тяжести во время инфузии или в течение 24 ч после инфузии препарата Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения отмечались во время первого цикла химиотерапии у 12% больных. Частота инфузионных реакций уменьшалась с каждым последующим циклом, и к 8 циклу химиотерапии частота инфузионных реакций составляла менее 1%. Инфузионные реакции, дополнительно к указанным выше (при монотерапии препаратом Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения), включали: диспепсию, сыпь, повышение артериального давления, тахикардию и признаки синдрома лизиса опухоли, в отдельных случаях – инфаркт миокарда, фибрилляцию предсердий, отек легких и острую обратимую тромбоцитопению.

Мабтера® в лекарственной форме для п/к введения

Риск развития острых реакций, связанных с введением препарата при использовании лекарственной формы для подкожного 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 ( $\geq 3$  степени тяжести), были зарегистрированы у двух пациентов (1%) 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 ( $\geq 3$  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).

### **Инфекции**

Монотерапия препаратом Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения (в течение 4 недель)

Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения вызывает истощение пула В-клеток у 70-80% больных и снижение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке у небольшого числа пациентов. Бактериальные, вирусные, грибковые инфекции и инфекции неуточненной 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® в лекарственной форме для в/в введения 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 лекарственной форме для в/в введения 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

При терапии препаратом Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения 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 больных 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 лекарственной форме для в/в введения (в течение 4 недель)

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

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

Лейкопения (3 и 4 степени тяжести) наблюдалась у 5% больных, нейтропения (3 и 4 степени тяжести) – у 10% пациентов, получавших препарат Мабтера® в лекарственной

форме для в/в введения. Частота возникновения тромбоцитопении (3 и 4 степени тяжести) при терапии препаратом Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения была низкой и составила <1%.

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

Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения 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 лекарственной форме для в/в введения 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® в лекарственной форме для в/в введения 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 нелеченных 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 лекарственной форме для в/в введения (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 больных, получавших препарат Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения и не получавших его. Серьезные сердечно-сосудистые нарушения возникали у менее 1% больных, не получавших препарат Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения, и у 3% больных, получавших препарат (мерцательная аритмия у 1%, инфаркт миокарда у 1%, левожелудочковая недостаточность у <1%, ишемия миокарда у <1%).

Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения 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

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

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 лекарственной форме для в/в введения 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 больных (2%) из группы R-СНОР с сердечно-сосудистыми факторами риска развились тромбозэмболические 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 тромбоемболий 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® в лекарственной форме для в/в введения, и в группе, не получавшей препарат. В группе, не получавшей препарат Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения, медиана концентрации IgG последовательно увеличивалась и превысила нижнюю границу нормы, в то время как медиана концентрации IgG не изменилась в группе, получавшей препарат Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения. У 60% пациентов, получавших препарат Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения в течение 2 лет, концентрация IgG оставалась ниже нижней границы. В группе без терапии препаратом Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения через 2 года концентрация IgG осталась ниже нижней границы у 36% пациентов.

### ***Особые категории больных***

#### ***Монотерапия (в течение 4 недель)***

*Пожилый возраст* ( $\geq 65$  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* ( $\geq 65$  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.

### ***Пострегистрационное применение препарата Мабтера® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» 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® в лекарственной форме для в/в введения.

У больных, получавших препарат Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения, 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 больные имели факторы риска развития PRES/PRLS, такие как основное заболевание, гипертония, 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® в лекарственной форме для в/в введения 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 лекарственной форме для в/в введения 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® в лекарственной форме для в/в введения 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® в лекарственной форме для в/в введения с химиотерапией при неходжкинской лимфоме.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* редко – нейтропения, возникавшая через 4 недели после последней инфузии препарата Мабтера® в лекарственной форме для в/в введения; преходящее повышение концентрации IgM у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема с последующим возвращением к его исходному значению через 4 месяца.

### **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.

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

Данные о лекарственных взаимодействиях препарата Мабтера® ограничены. 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.

### **Особые указания**

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

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

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 фатальных 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 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 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 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® 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.

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.



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.

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

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

### **Форма выпуска**

#### Раствор для подкожного введения 1400 мг/11.7 мл

По 1400 мг/11.7 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

1 флакон с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

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

*Упаковка на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»:* 1 флакон с препаратом помещают в пластиковый поддон или картонный вкладыш, который вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку из картона импортного. С целью контроля первого вскрытия на пачку наклеивают самоклеящиеся стикеры с надписью «контроль вскрытия».

### **Срок годности**

2 года 6 месяцев.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

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

Не замораживать.

Хранить в 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**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

**Организация, принимающая претензии от потребителей**

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

107045, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

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 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)