Мабтера (концентрат)

Код АТХ:

- L01XC02

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Ритуксимаб

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН]
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтого цвета.

	1 мл	**1 фл.**
ритуксимаб	10 мг	100 мг

Вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат - 7.35 мг, полисорбат 80 - 0.7 мг, натрия хлорид - 9 мг, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид (до pH 6.5), вода д/и - до 1 мл.

10 мл - флаконы из стекла гидролитического класса 1 ЕФ (2) - пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтого цвета.

	1 мл	**1 фл.**
ритуксимаб	10 мг	500 мг

Вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат - 7.35 мг, полисорбат 80 - 0.7 мг, натрия хлорид - 9 мг, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид (до pH 6.5), вода д/и - до 1 мл.

50 мл - флаконы из стекла гидролитического класса 1 ЕФ (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Иммунотропные средства
- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый и иммуномодулирующий препарат. 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.

Число В-клеток в периферической крови после первого введения препарата снижается ниже нормы и начинает восстанавливаться у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями через 6 месяцев, достигая нормальных значений через 12 месяцев после завершения терапии, однако в некоторых случаях продолжительность периода восстановления количества В-клеток может быть больше.

У пациентов с ревматоидным артритом продолжительность снижения количества В-клеток варьирует, большинству пациентов последующую терапию назначают до полного восстановления их количества. У небольшого числа пациентов наблюдается длительное снижение количества В-клеток (в течение 2 лет и более после последней дозы препарата).

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

Антихимерные антитела выявлены у 1.1 % обследованных больных с неходжкинской лимфомой и у 10% - с ревматоидным артритом. Антимышиные антитела у обследованных больных не выявлены.

Фармакокинетика

Неходжкинская лимфома

По данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с неходжкинской лимфомой при однократном или многократном введении препарата Мабтера в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP (циклоспорин, доксорубицин, винкристин, преднизолон) неспецифический клиренс (CL_1), специфический клиренс (CL_2), (вероятно связанные с В-клетками или опухолевой нагрузкой), и объем распределения в плазме (V_1) составляют 0.14 л/сут, 0.59 л/сут и 2.7 л соответственно. Медиана терминального $T_{1/2}$ составляет 22 дня. Исходный уровень CD19-положительных клеток и размер опухолевого очага влияет на CL_2 ритуксимаба 375 мг/м^2 в/в 1 раз в неделю, в течение 4 недель. Показатель CL_2 выше у пациентов с более высоким уровнем CD19-положительных клеток или большим размером опухолевого очага. Индивидуальная вариабельность CL_2 сохраняется и после коррекции размера опухолевого очага и уровня CD19-положительных клеток. Относительно небольшие изменения показателя V_1 зависят от величины площади поверхности тела (1.53-2.32 м^2) и от химиотерапии по схеме CHOP и составляют 27.1% и 19% соответственно. Возраст, пол, расовая принадлежность, общее состояние по шкале ВОЗ не влияют на фармакокинетику ритуксимаба. Таким образом, коррекция дозы ритуксимаба в зависимости от выше перечисленных факторов значимо не влияет на фармакокинетическую вариабельность.

Средняя C_{max} возрастает после каждой инфузии: после первой инфузии - 243 мкг/мл, после четвертой инфузий - 486 мкг/мл, после восьмой - 550 мкг/мл. C_{min} и C_{max} препарата обратно пропорционально коррелируют с исходным числом CD19-положительных В-клеток и величиной опухолевой нагрузки. При эффективном лечении медиана C_{ss} препарата выше. Медиана C_{ss} препарата выше у пациентов с гистологическими подтипами опухоли B, C и D (классификация IWF - International Working Formulation), чем с подтипом A. Следы ритуксимаба можно обнаружить в организме в течение 3-6 месяцев после последней инфузии.

Фармакокинетический профиль ритуксимаба (6 инфузий по 375 мг/м^2) в комбинации с 6 циклами химиотерапии CHOP был практически таким же, как и при монотерапии.

Хронический лимфолейкоз

Средняя C_{max} после пятой инфузии ритуксимаба в дозе 500 мг/м^2 составляет 408 мкг/мл.

Ревматоидный артрит

После двух в/в инфузий по 1000 мг с 2-недельным перерывом средняя C_{max} ритуксимаба - 369 мкг/мл, средний $T_{1/2}$ - 19.2-20.8 дней, средний системный клиренс - 0.23 л/сут и V_d в равновесном состоянии - 4.6 л. После проведения второй инфузии средняя C_{max} на 16-19% выше по сравнению с первой инфузией. При проведении повторного курса лечения фармакокинетические параметры ритуксимаба сопоставимы с первым курсом лечения.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

По данным популяционного фармакокинетического анализа после четырех инфузий ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2 1 раз в неделю медиана $T_{1/2}$ - 23 дня, средний клиренс - 0.313 л/сут и V_d - 4.5 л. Фармакокинетические параметры ритуксимаба при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите были практически такими же, как при ревматоидном артрите.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

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

Фармакокинетические данные у больных с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

Показания к применению:

Неходжкинская лимфома:

— рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная;

— фолликулярная лимфома III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов;

— фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию;

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

Хронический лимфолейкоз:

— хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию;

— рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией.

Ревматоидный артрит:

— среднетяжелый и тяжелый ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов ФНОα, в т.ч. для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

— тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита в комбинации с ГКС.

Относится к болезням:

- Артрит
- Артроз
- Лимфома
- Ревматоидный артрит
- Фолликулит

Противопоказания:

— гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата или белкам мыши;

— острые инфекционные заболевания;

— выраженный первичный или вторичный иммунодефицит;

— тяжелая сердечная недостаточность (IV класс по классификации NYHA) при ревматоидном артрите;

— детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— беременность;

— период грудного вскармливания;

С *осторожностью* применять при дыхательной недостаточности в анамнезе или опухолевой инфильтрации легких; при числе циркулирующих злокачественных клеток >25 000/мкл или высокой опухолевой нагрузке; нейтропении (менее 1500/мкл), тромбоцитопении (менее 75 000/мкл); при хронических инфекциях.

Способ применения и дозы:

Правила приготовления и хранения раствора

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

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

Т.к. препарат Мабтера не содержит консервантов, приготовленный раствор необходимо использовать немедленно.

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

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

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

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

Коррекция дозы в ходе терапии

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

Стандартный режим дозирования

Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная

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

Первоначальная терапия

Монотерапия взрослых больных: 375 мг/м^2 1 раз в неделю, в течение 4 недель.

В комбинации с химиотерапией по любой схеме: 375 мг/м^2 в первый день цикла химиотерапии после в/в введения ГКС в качестве компонента терапии, в течение:

— 8 циклов (цикл: 21 день) при схеме R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон);

— 8 циклов (цикл: 28 дней) при схеме R-MCP (ритуксимаб, митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон);

— 8 циклов (цикл: 21 день) при схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон); в случае достижения полной ремиссии после 4 цикла возможно ограничиться 6 циклами;

— 6 циклов (цикл: 21 день) при схеме R-CHVP-Interferon (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, тенипозид, преднизолон+интерферон).

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

Поддерживающая терапия (после ответа на индукционную терапию):

— у ранее нелеченных пациентов: 375 мг/м^2 1 раз в 2 месяца, не более 2 лет (12 инфузий). При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Мабтера следует прекратить;

— при рецидивирующей или химиоустойчивой лимфоме: 375 мг/м^2 1 раз в 3 месяца, не более 2 лет. При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Мабтера следует прекратить.

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома

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

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

Хронический лимфолейкоз

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

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

Для снижения риска возникновения синдрома лизиса опухоли рекомендуется профилактическое обеспечение адекватной гидратации и введение урикостатиков за 48 ч до начала терапии. У пациентов с хроническим лимфолейкозом и содержанием лимфоцитов >25 000/мкл рекомендуется в/в введение преднизона/преднизолона в дозе 100 мг за 1 ч до инфузии препарата Мабтера для снижения частоты и тяжести острых инфузионных реакций и/или синдрома высвобождения цитокинов.

Ревматоидный артрит

Перед каждой инфузией препарата Мабтера необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин). Кроме того, следует проводить премедикацию ГКС для уменьшения частоты и тяжести инфузионных реакций. Пациенты должны получать 100 мг метилпреднизолона в/в за 30 мин до начала каждой инфузии препарата Мабтера.

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

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

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

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

Перед каждой инфузией препарата Мабтера необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин).

Рекомендуемый режим дозирования:

— терапию ГКС рекомендуется начинать в течение 2 недель до первой инфузии препарата Мабтера или непосредственно в день первой инфузии препарата Мабтера: метилпреднизолон (в/в) в дозе 1000 мг/сут продолжительностью от 1 до 3 дней, затем пероральный преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут (но не более 80 мг/сут) с постепенным снижением дозы последнего до полной отмены (темпы снижения дозы определяются конкретной клинической ситуацией). Терапия пероральным ГКС может быть продолжена во время и после завершения применения препарата Мабтера;

— препарат Мабтера - 375 мг/м^2 1 раз в неделю, в течение 4 недель.

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

Дозирование в особых случаях

У **пациентов старше 65 лет** коррекция дозы не требуется.

Побочное действие:

Для оценки частоты нежелательных реакций используются следующие критерии: очень часто (≥10%), часто (≥1%-<10%), нечасто (≥0.1%-<1%).

Опыт применения препарата при онкогематологических заболеваниях

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

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

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.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - лейкопения, нейтропения; часто - тромбоцитопения, анемия; нечасто - лимфаденопатия, нарушение свертываемости крови, транзиторная парциальная апластическая анемия, гемолитическая анемия.

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

Со стороны иммунной системы: очень часто - ангионевротический отек; часто - реакции гиперчувствительности.

Со стороны обмена веществ и питания: часто - гипергликемия, снижение массы тела, периферические отеки, отеки лица, повышение активности ЛДГ, гипокальциемия.

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

Со стороны ЖКТ: очень часто - тошнота; часто - рвота, диарея, диспепсия, отсутствие аппетита, дисфагия, стоматит, запор, боли в животе, першение в горле; нечасто - увеличение живота.

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

Со стороны нервной системы: часто - головокружение, парестезии, гипестезия, нарушение сна, чувство тревоги, возбуждение, вазодилатация; нечасто - извращение вкуса.

Со стороны психики: нечасто - нервозность, депрессия.

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

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - зуд, сыпь; часто - крапивница, повышенное потоотделение ночью, потливость, алопеция*.

Со стороны органа зрения: часто - нарушения слезоотделения, конъюнктивит.

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 ≥3 степени тяжести в соответствии с критериями токсичности Национального института рака (NCI-CTC).

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

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

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

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - нейтропения**, фебрильная нейтропения,

тромбоцитопения; часто - панцитопения, гранулоцитопения.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - алопеция; часто - кожные заболевания.

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

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

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

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

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

Инфузионные реакции

Монотерапия препаратом Мабтера (в течение 4 недель)

Более чем у 50% пациентов наблюдались явления, напоминающие инфузионные реакции, наиболее часто - при первых инфузиях. Инфузионные реакции включают озноб, дрожь, слабость, одышку, тошноту, сыпь, приливы, понижение АД, лихорадку, зуд, крапивницу, ощущение раздражения языка или отек гортани (ангионевротический отек), ринит, рвоту, боли в очагах опухоли, головную боль, бронхоспазм. Сообщалось о развитии признаков синдрома лизиса опухоли.

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

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

Инфекции

Монотерапия препаратом Мабтера (в течение 4 недель)

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

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

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

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

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

Доля больных с инфекциями 2-4 степени тяжести и/или фебрильной нейтропенией в группе R-CHOP составила 55.4%. Суммарная частота инфекций 2-4 степени тяжести в группе R-CHOP составила 45.5%. Частота грибковых инфекций 2-4 степени тяжести в группе R-CHOP была выше, чем в группе CHOP, за счет более высокой частоты локальных кандидозов и составила 4.5%. Частота герпетической инфекции 2-4 степени тяжести была выше в группе R-CHOP по сравнению с группой CHOP и составила 4.5%.

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

Со стороны системы кроветворения

Монотерапия препаратом Мабтера (в течение 4 недель)

1.7% - тяжелая тромбоцитопения (3 и 4 степень тяжести); 4.2% - тяжелая нейтропения; 1.1% - анемия тяжелой степени тяжести (3 и 4 степень тяжести).

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. Частота возникновения тромбоцитопении (3-4 степени тяжести) при терапии препаратом Мабтера была низкой и составила <1%.

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

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

Тяжелая нейтропения и лейкопения (3 и 4 степени тяжести): у пациентов, получавших препарат Мабтера в комбинации с химиотерапией, лейкопения 3 и 4 степени тяжести отмечались чаще по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. Частота тяжелой лейкопении составила 88% у пациентов, получавших R-CHOP, и 23% у пациентов, получавших R-FC. Частота тяжелой нейтропении составила 24% в группе R-CVP, 97% в группе R-CHOP и 30% в группе R-FC при ранее нелеченном хроническом лимфолейкозе. Более высокая частота нейтропении у пациентов, получавших препарат Мабтера и химиотерапию, не была ассоциирована с повышением частоты инфекций и инвазий по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. У пациентов с рецидивирующим или химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом 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 3 и 4 степени тяжести в группах не было. В группе R-FC при первой линии терапии хронического лимфолейкоза анемия 3 и 4 степени тяжести встречалась у 4% пациентов, тромбоцитопения 3 и 4 степени тяжести - у 7% пациентов. В группе R-FC при рецидивирующем или химиоустойчивом хроническом лимфолейкозе анемия 3 и 4 степени тяжести встречалась у 12% пациентов, тромбоцитопения 3 и 4 степени тяжести - у 11% пациентов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Монотерапия препаратом Мабтера (в течение 4 недель)

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены в 18.8% случаев. Наиболее часто - повышение и понижение АД; в единичных случаях - нарушения сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести (включая желудочковую и суправентрикулярную тахикардию), стенокардия.

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

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

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

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

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).

Со стороны нервной системы

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

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

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

Концентрация IgG

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

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

Особые категории больных

Монотерапия препаратом Мабтера (в течение 4 недель)

У пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) частота и степень тяжести всех нежелательных реакций и побочных эффектов 3 и 4 степени тяжести не отличается от таковой у более молодых пациентов.

Комбинированная терапия

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

При высокой опухолевой нагрузке (диаметр одиночных очагов более 10 см) повышена частота нежелательных реакций 3 и 4 степени тяжести.

При повторной терапии частота и степень тяжести нежелательных реакций не отличается от таковых при проведении первоначальной терапии.

Опыт применения препарата при ревматоидном артрите

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

Со стороны иммунной системы, общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - инфузионные реакции* (часто - повышение и понижение АД, приливы, сыпь, крапивница, зуд, озноб, лихорадка, тошнота, ринит, ощущение першения в горле, тахикардия, слабость, боль во рту и глотке, периферические отеки, эритема).

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

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

Со стороны пищеварительной системы: часто - диспепсия, диарея, гастроэзофагеальный рефлюкс, изъязвление слизистой оболочки полости рта, боль в правом верхнем квадранте живота.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; часто - мигрень, парестезии, головокружение, ишиас.

Нарушения психики: часто - депрессия, тревога.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто - артралгия, костно-мышечная боль, остеоартрит, бурсит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - алопеция.

Лабораторные и инструментальные данные: часто - гиперхолестеринемия.

Повторная терапия. Профиль нежелательных реакций при повторном применении не отличается от такового при проведении первоначальной терапии. Профиль безопасности улучшался с каждым последующим курсом терапии и характеризовался уменьшением частоты инфузионных реакций, инфекций и обострений заболевания, которые наиболее часто встречались в первые 6 месяцев терапии.

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

У 23% пациентов после первого введения препарата Мабтера возникали следующие симптомы инфузионных реакций: тошнота, зуд, лихорадка, крапивница/сыпь, озноб, дрожь, чихание, ангионевротический отек, раздражение глотки, кашель и бронхоспазм с или без повышением или понижением АД. Премедикация с помощью в/в введения ГКС значительно снижает частоту и тяжесть подобных явлений.

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

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

Со стороны лабораторных показателей. Гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации иммуноглобулинов IgG и IgM ниже нижней границы нормы), не сопровождающаяся увеличением общей частоты инфекций или частоты серьезных инфекций. При проведении первого курса терапии препаратом Мабтера, в т.ч. спустя несколько месяцев после завершения терапии, сообщалось о случаях развития нейтропении, преимущественно преходящей и легкой или средней степени тяжести. При этом частота тяжелой нейтропении (3 и 4 степени) составила 0.94% по сравнению с 0.27% в группе, не получавших препарат.

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

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

Далее приведены нежелательные явления, которые наблюдались при применении препарата Мабтера с частотой ≥10% (очень часто) в сравнении с частотой нежелательных реакций при применении циклофосфамида (допускалась перекрестная замена препарата или замена на другую терапию на основе взвешенного клинического решения).

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

Со стороны ЖКТ: тошнота - 18.2% (в группе сравнения - 20.4%), диарея - 17.2% (в группе сравнения - 12.2%).

Со стороны нервной системы: головная боль - 17.2% (в группе сравнения -19.4%).

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: мышечные спазмы - 17.2% (в группе сравнения - 15.3%), артралгия - 13.1% (в группе сравнения - 9.2%).

Со стороны крови и лимфатической системы: анемия - 16.2% (в группе сравнения - 20.4%), лейкопения - 10.1% (в группе сравнения - 26.5%).

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

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

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

Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности АЛТ - 13.1% (в группе сравнения - 15.3%).

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

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД - 12.1% (в группе сравнения - 5.1%).

Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь - 10.1% (в группе сравнения - 17.3%).

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

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

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

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

Нейтропения 3 и 4 степени тяжести наблюдалась у 24% пациентов в группе препарата Мабтера и у 23% пациентов в группе сравнения. У пациентов, получавших ритуксимаб, при этом не наблюдалось увеличения частоты серьезных инфекций, связанных с нейтропенией. Влияние ритуксимаба на развитие нейропении при повторном применении не исследовалось.

Пострегистрационное применение препарата Мабтера 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 реакций со стороны легких, обусловленных инфузионными реакциями, наблюдалась интерстициальная болезнь легких, в ряде случаев с летальным 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 летальным исходом.

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

Симптоматика включала нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения, сопровождаемые или нет повышением АД. 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, повышенное АД, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

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

Инфекции: реактивация вирусного гепатита В (в большинстве случаев при комбинации препарата Мабтера и цитотоксической химиотерапии); а также другие тяжелые вирусные инфекции (первичная инфекция, реактивация вируса или обострение), некоторые из которых сопровождались летальным исходом, вызванные цитомегаловирусом, Varicella zoster, Herpes simplex, полиомавирусом JC (PML), вирусом гепатита С.

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

Со стороны ЖКТ: перфорация желудка и/или кишечника (возможно с летальным исходом) при комбинации препарата Мабтера с химиотерапией при неходжкинской лимфоме.

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

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

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

Инфекции: PML, реактивация вируса гепатита B.

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

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

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

Со стороны нервной системы: у больных, получавших препарат Мабтера, наблюдались случаи развития PRES/PRLS. Симптоматика включала нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения, сопровождающиеся или нет повышением АД. Подтвердить диагноз PRES/PRLS можно с помощью методов визуализации головного мозга. В описанных случаях больные имели факторы риска развития PRES/PRLS, такие как повышенное АД, иммуносупрессивная терапия и/или другая сопутствующая терапия.

Передозировка:

Случаи передозировки у человека не наблюдались. Разовые дозы ритуксимаба более 1000 мг не изучались. Максимальную дозу 5000 мг назначали пациентам с хроническим лимфолейкозом, дополнительных данных по безопасности не получено. В связи с увеличением риска инфекционных осложнений при истощении пула B-лимфоцитов следует отменить инфузию препарата Мабтера, наблюдать за состоянием пациента и назначить развернутый общий анализ крови.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Иммуноглобулины G (IgG) способны проникать через плацентарный барьер.

Уровень B-клеток у новорожденных при назначении препарата Мабтера женщинам при беременности не изучался.

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

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Данные о лекарственных взаимодействиях препарата Мабтера ограничены.

У пациентов с хроническим лимфолейкозом при одновременном применении препарата Мабтера, флударабина и циклофосфамида фармакокинетические показатели не изменяются.

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

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

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

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

Особые указания и меры предосторожности:

В медицинской документации больного следует указывать торговое наименование препарата (Мабтера). Замена препарата на какой-либо другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом. Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Мабтера.

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

Неходжкинская лимфома и хронический лимфолейкоз

Инфузионные реакции. Развитие инфузионных реакций может быть обусловлено высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. Тяжелые инфузионные реакции трудно отличить от реакций гиперчувствительности или синдрома высвобождения цитокинов. Имеются сообщения о фатальных инфузионных реакциях, описанных в период пострегистрационного применения препарата. У большинства больных в пределах 0.5-2 ч после начала первой инфузии препарата Мабтера появляется лихорадка с ознобом или дрожью. Тяжелые реакции включают симптомы со стороны легких, понижение АД, крапивницу, ангионевротический отек, тошноту, рвоту, слабость, головную боль, зуд, раздражение языка или отек глотки (сосудистый отек), ринит, приливы, боль в очагах заболевания и, в некоторых случаях, признаки синдрома быстрого лизиса опухоли. Инфузионные реакции исчезают после прерывания введения препарата Мабтера и медикаментозной терапии (в т.ч. в/в введение 0.9% раствора натрия хлорида, дифенгидрамина и ацетаминофена, бронходилататоров, ГКС и т.д.). В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей 50% от предшествующей (например, 50 мг/ч вместо 100 мг/ч). У большинства больных с инфузионными реакциями, не угрожающими жизни, курс лечения ритуксимабом удалось полностью завершить. Продолжение терапии после полного исчезновения симптомов редко сопровождается повторным развитием тяжелых инфузионных реакций.

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

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

Синдром быстрого лизиса опухоли. Мабтера опосредует быстрый лизис доброкачественных или злокачественных CD20-положительных клеток. Синдром лизиса опухоли возможен после первой инфузии 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 с числом циркулирующих злокачественных клеток >25 000/мкл, например, с хроническим лимфолейкозом или лимфомой из клеток мантийной зоны) нуждаются в тщательном врачебном наблюдении и проведении регулярного лабораторного обследования. При развитии симптомов быстрого лизиса опухоли проводят соответствующую терапию. После полного купирования симптомов в ограниченном числе случаев терапию препаратом Мабтера продолжали в сочетании с профилактикой синдрома быстрого лизиса опухоли.

Больным с большим числом циркулирующих злокачественных клеток (>25 000/мкл) *или высокой опухолевой нагрузкой* (например, с хроническим лимфолейкозом или лимфомой из клеток мантийной зоны), у которых риск чрезвычайно тяжелых инфузионных реакций может быть особенно высок, препарат Мабтера следует назначать с крайней осторожностью, под тщательным наблюдением. Первую инфузию препарата таким пациентам следует вводить с меньшей скоростью или разделить дозу препарата на 2 дня во время первого цикла терапии и в каждые последующие циклы, если число циркулирующих злокачественных клеток сохраняется >25 000/мкл.

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

Контроль форменных элементов крови. Хотя монотерапия препаратом Мабтера не оказывает миелосупрессивного действия, необходимо с осторожностью подходить к назначению препарата при нейтропении менее 1500/мкл и/или тромбоцитопении менее 75 000/мкл, поскольку опыт его клинического применения у таких больных ограничен. Препарат Мабтера применяли 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 комбинации препарата Мабтера с химиотерапией отмечались реактивация вируса гепатита В или фульминантный гепатит (в т.ч. с фатальным исходом). Предрасполагающие факторы включали как стадию основного заболевания, так и цитотоксическую химиотерапию.

Перед назначением препарата Мабтера всем пациентам следует пройти скрининг на гепатит В. Минимальный набор тестов должен включать определение HBsAg и HBcAb, в соответствии с местными рекомендациями перечень тестов может быть дополнен. Препарат Мабтера не следует применять у пациентов с активным гепатитом В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед применением препарата Мабтера; в отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными стандартами.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML). При применении препарата Мабтера у пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом наблюдались случаи PML. Большинство пациентов получали препарат Мабтера в сочетании с химиотерапией или в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. При возникновении неврологических симптомов у таких 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 летальным исходом. При выявлении данных реакций препарат Мабтера следует отменить.

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 KHL-неоантигена (KHL-гемоцианин моллюска фиссурелии) по сравнению с пациентами, не получавшими Мабтеру (16% против 81% и 4% против 76% соответственно; критерий оценки - более чем 2-кратное повышение титра антител). Однако средняя величина титра антител к набору антигенов (Streptococcus pneumoniae, грипп А, паротит, краснуха, ветряная оспа) не изменялась как минимум в течение 6 месяцев после терапии препаратом Мабтера (при сравнении с титром антител до лечения).

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

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

Инфузионные реакции. Развитие инфузионных реакций может быть обусловлено высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. Перед каждой инфузией препарата Мабтера необходимо проводить премедикацию анальгетиком/антипиретиком и антигистаминным препаратом. Кроме того, перед каждой инфузией препаратом Мабтера больные с ревматоидным артритом должны получать премедикацию ГКС для уменьшения частоты и тяжести инфузионных реакций.

В большинстве случаев инфузионные реакции у больных с ревматоидным артритом, были легкой или средней степени тяжести. В ходе постмаркетингового периода были зарегистрированы тяжелые инфузионные реакции с фатальным исходом. Необходимо тщательно наблюдать пациентов с ранее выявленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также тех, у кого ранее отмечались побочные реакции со стороны сердца и легких. Наиболее часто наблюдались следующие инфузионные реакции: головная боль, зуд, ощущение першения в горле, приливы, сыпь, крапивница, повышение АД и лихорадка. Инфузионные реакции чаще наблюдались после первой инфузии любого курса лечения, чем после второй инфузии. Последующие инфузии препарата Мабтера переносились легче, чем первые. Серьезные инфузионные реакции наблюдались менее чем у 1% больных, наиболее часто - во время первой инфузии первого цикла. Инфузионные реакции исчезают после замедления или прерывания введения препарата Мабтера и медикаментозной терапии (антипиретических, антигистаминных средств и иногда кислорода, в/в введения 0.9% раствора натрия хлорида, бронходилататоров и при необходимости ГКС). При развитии инфузионных реакций, в зависимости от их тяжести и необходимого лечения, введение препарата Мабтера следует временно приостановить или отменить.

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

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

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

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

Требуется тщательное наблюдение за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе в связи с возможностью развития стенокардии или аритмии (трепетание и фибрилляция предсердий), сердечной недостаточности или инфаркта миокарда.

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

Гепатит В. При применении препарата Мабтера у пациентов с ревматоидным артритом, гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом наблюдались случаи реактивации вируса гепатита В (в т.ч. с фатальным исходом). Перед назначением препарата Мабтера всем пациентам следует пройти скрининг на гепатит В. Минимальный набор тестов должен включать определение HBsAg и HBcAb, в соответствии с местными рекомендациями перечень тестов может быть дополнен. Препарат Мабтера не следует применять у пациентов с активным гепатитом В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом- гепатологом перед применением препарата Мабтера; в отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными стандартами.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML). В период пострегистрационного применения препарата Мабтера пациентами с аутоиммунными заболеваниями, в т.ч. с ревматоидным артритом, наблюдались фатальные случаи PML. Некоторые пациенты имели множественные факторы риска PML: сопутствующие заболевания, длительный прием иммуносупрессивной терапии или химиотерапии. Случаи PML зарегистрированы и у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, не получающими препарат Мабтера. При возникновении неврологических симптомов у таких 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.

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

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

Через 6 месяцев терапии препаратом Мабтера и метотрексатом наблюдалось снижение частоты ответа на введение полисахаридной пневмококковой вакцины (43% против 82%, как минимум 2 серотипа антител к пневмококку), KHL-неоантигена (KHL- гемоцианин моллюска фиссурелии) (34% против 80%) по сравнению с монотерапией метотрексатом. После терапии препаратом Мабтера и метотрексатом частота ответа на введение столбнячного анатоксина была сходной с таковой после монотерапии метотрексатом (39% против 42%).

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

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

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

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

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены.

При применении препарата Мабтера у детей наблюдалась гипогаммаглобулинемия, в ряде случаев в тяжелой форме, потребовавшей длительной заместительной терапии иммуноглобулинами. Последствия истощения пула В-клеток у детей неизвестны.

Утилизация

Утилизацию препарата Мабтера следует проводить в соответствии с локальными требованиями.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

Применение в пожилом возрасте

При назначении для лечения ревматоидного артрита **пациентам старше 65 лет** коррекции дозы не требуется.

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С. Срок годности - 2 года 6 месяцев. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Mabtera_koncentrat