

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Мабтера, 1600 мг, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1 Общее описание**

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

2.2 Качественный и количественный состав

Действующее вещество: ритуксимаб.

Каждый мл раствора содержит 120 мг ритуксимаба.

Каждый флакон содержит 1600 мг ритуксимаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или желтоватого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

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

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

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

Рецидивирующий или химиоустойчивый ХЛЛ в комбинации с химиотерапией.

4.2 Режим дозирования и способ применения

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

Препарат Мабтера должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом.

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

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

Режим дозирования

Рекомендуемый режим дозирования препарата Мабтера в лекарственной форме для подкожного (п/к) введения в комбинации с химиотерапией у взрослых пациентов составляет 1600 мг вне зависимости от площади поверхности тела (ППТ).

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

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

Таким образом, переход на введение препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения может быть осуществлен только во втором или последующем циклах лечения.

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

Препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения не предназначен для в/в введения и должен вводиться только путем п/к инъекции.

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

Для снижения риска возникновения синдрома лизиса опухоли рекомендуется профилактическое обеспечение адекватной гидратации и введение урикостатилов за 48 часов до начала терапии ХЛЛ. У пациентов с ХЛЛ и содержанием лимфоцитов >25 тыс/мкл рекомендуется в/в введение преднизона/преднизолона в дозе 100 мг

непосредственно перед инфузией препарата Мабтера с целью снижения частоты и тяжести острых инфузионных реакций и/или синдрома высвобождения цитокинов.

Рекомендуемый режим дозирования препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов и пациентов с рецидивирующей/химиоустойчивой формой заболевания составляет: препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в дозе 375 мг/м² ППТ в день 0 первого цикла лечения, затем препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в дозе 1600 мг (фиксированная доза вне зависимости от ППТ) в день 1 каждого последующего цикла химиотерапии (всего 6 циклов).

Химиотерапию следует проводить после введения препарата Мабтера.

Коррекция дозы в ходе терапии

Не рекомендуется снижать дозу препарата Мабтера.

Если препарат Мабтера вводится в комбинации с химиотерапией, снижение дозы химиотерапевтических препаратов проводят в соответствии со стандартными рекомендациями (см. раздел 4.8).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов >65 лет коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мабтера у детей в возрасте <18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Подкожно.

Препарат Мабтера 1600 мг в лекарственной форме для п/к введения должен вводиться только в виде п/к инъекции, приблизительно в течение 7 минут.

Игла для п/к введения должна быть присоединена к шприцу непосредственно перед введением препарата для предотвращения возможной закупорки иглы.

Препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения следует вводить п/к только в переднюю брюшную стенку; инъекции никогда не следует выполнять в гематомы, места с уплотнениями, повышенной чувствительностью, покраснениями, в родимые пятна, ткани рубцов.

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

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

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

Проведение внутривенной инфузии

Информация по дозировке и способу введения представлена в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Мабтера в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий», 100 мг и 500 мг.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к ритуксимабу, белкам мыши, гиалуронидазе или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Острые тяжелые инфекционные заболевания (см. раздел 4.4).

Выраженный первичный или вторичный иммунодефицит.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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

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

Терапия препаратом Мабтера в лекарственной форме «раствор для п/к 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.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Применение препарата Мабтера может быть связано с повышенным риском возникновения ПМЛ. Пациентов необходимо регулярно контролировать на предмет появления любых новых или усиливающихся неврологических симптомов или признаков, которые могут указывать на ПМЛ.

При подозрении на ПМЛ применение препарата Мабтера необходимо приостановить до тех пор, пока диагноз ПМЛ не будет исключен.

Лечащий врач должен провести обследование пациента с целью определения взаимосвязи данных симптомов с неврологическими расстройствами, и, при ее наличии, оценить возможность взаимосвязи этих симптомов с ПМЛ. В зависимости от клинических показаний следует рассмотреть необходимость консультации невролога.

При наличии сомнений следует рассмотреть возможность дальнейшего обследования, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ), предпочтительно с использованием

контраста, анализ спинномозговой жидкости на ДНК вируса JC и повторные неврологические обследования.

Врач должен быть особо внимателен к симптомам, указывающим на ПМЛ, которые пациент может не заметить (например, когнитивные, неврологические или симптомы, указывающие на нарушение психики).

Пациентам также следует рекомендовать сообщить своему партнеру или лицам, осуществляющим уход, о терапии, поскольку они могут заметить симптомы, о которых пациент не подозревает.

Если у пациента развивается ПМЛ, то терапию препаратом Мабтера необходимо полностью прекратить.

После восстановления иммунной системы у пациентов с иммунодефицитом и ПМЛ наблюдалась стабилизация или улучшение состояния. Неизвестно, может ли раннее выявление ПМЛ и приостановка терапии препаратом Мабтера привести к аналогичной стабилизации или улучшению состояния.

Инфузионные реакции и реакции, связанные с введением препарата

При применении препарата Мабтера наблюдалось развитие инфузионных реакций/реакций, связанных с введением препарата, которые могут быть обусловлены высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. Синдром высвобождения цитокинов может быть клинически неотличим от острых реакций гиперчувствительности. Данная группа реакций, включающая в себя синдром высвобождения цитокинов, синдром лизиса опухоли, анафилактические реакции и реакции гиперчувствительности, описана ниже. Они не связаны с определенным путем введения препарата Мабтера и могут наблюдаться при применении обеих лекарственных форм.

В период пострегистрационного применения препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения сообщалось о тяжелых инфузионных реакциях с летальным исходом, которые развивались в пределах 30 минут – 2 часов после начала первой в/в инфузии препарата Мабтера.

Данные реакции характеризовались явлениями со стороны легких и, в ряде случаев, помимо лихорадки, озноба, дрожи, артериальной гипотензии, крапивницы, ангионевротического отека и других симптомов включали быстрый лизис опухоли и признаки синдрома лизиса опухоли (см. раздел 4.8).

Тяжелый синдром высвобождения цитокинов помимо лихорадки, озноба, дрожи, крапивницы и ангионевротического отека, характеризуется тяжелой одышкой, часто сопровождающейся бронхоспазмом и гипоксией. Данный синдром может сопровождаться рядом признаков синдрома лизиса опухоли, такими как гиперурикемия, гиперкалиемия,

гипокальциемия, гиперфосфатемия, острая почечная недостаточность, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), и может приводить к острой дыхательной недостаточности и летальному исходу.

Острая дыхательная недостаточность может сопровождаться такими явлениями, как образование интерстициальных инфильтратов в легких или отеком легких, определяемых при рентгенографии органов грудной клетки. Синдром часто проявляется в течение 1 или 2 часов после начала первой инфузии.

У пациентов с дыхательной недостаточностью в анамнезе или опухолевой инфильтрацией легких повышен риск развития неблагоприятного исхода; при лечении таких пациентов следует соблюдать повышенную осторожность.

При развитии тяжелого синдрома высвобождения цитокинов следует немедленно прервать инфузию (см. раздел 4.2) и провести интенсивную симптоматическую терапию. Поскольку первоначальное улучшение клинической симптоматики может смениться ухудшением, пациентов следует тщательно наблюдать вплоть до разрешения или исключения синдрома лизиса опухоли или инфильтрации легких. Продолжение лечения пациентов после полного разрешения признаков и симптомов в редких случаях приводило к повторному возникновению тяжелого синдрома высвобождения цитокинов.

Следует соблюдать крайнюю осторожность при лечении пациентов с высокой опухолевой нагрузкой или с большим числом циркулирующих злокачественных клеток (>25 тыс/мкл), например, пациентов с ХЛЛ), у которых риск чрезвычайно тяжелого синдрома высвобождения цитокинов может быть особенно высок.

Первую инфузию препарата таким пациентам следует проводить под тщательным наблюдением. Следует рассмотреть возможность введения первой инфузии с меньшей скоростью или разделить дозу препарата на 2 дня во время первого цикла терапии и в каждые последующие циклы, если число лимфоцитов сохраняется >25 тыс/мкл.

При в/в введении белковых препаратов описаны случаи развития анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности. В отличие от синдрома высвобождения цитокинов, истинные реакции гиперчувствительности обычно развиваются в течение нескольких минут после начала инфузии.

Во время введения препарата Мабтера должны быть доступны лекарственные средства для купирования реакций гиперчувствительности, например, эпинефрин (адреналин), антигистаминные препараты и глюкокортикостероиды, для немедленного применения в случае развития аллергических реакций.

Клинические проявления анафилаксии могут быть сходными с клиническими проявлениями синдрома высвобождения цитокинов (описано выше). Реакции,

обусловленные гиперчувствительностью, отмечались реже, чем реакции, обусловленные высвобождением цитокинов.

К другим реакциям, отмечавшимся в отдельных случаях, относились инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, отек легких и острая обратимая тромбоцитопения.

Из-за возможности развития артериальной гипотензии при введении препарата Мабтера следует рассмотреть вопрос об отмене антигипертензивных лекарственных средств не менее чем за 12 часов до применения препарата Мабтера.

Инфузионные реакции всех типов наблюдались у 77% пациентов, получавших терапию препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения (в том числе синдром высвобождения цитокинов, сопровождающийся артериальной гипотензией и бронхоспазмом у 10% пациентов) - см. раздел 4.8. Эти симптомы обычно были обратимыми при прерывании инфузии препарата Мабтера и применении антипиретика, антигистаминного препарата и, в ряде случаев, кислорода, в/в введения физиологического раствора или бронходилататоров и, при необходимости, глюкокортикостероидов.

Информацию о тяжелых реакциях синдрома высвобождения цитокинов см. выше.

Реакции, связанные с введением препарата, отмечались у 50% пациентов, получавших препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в клинических исследованиях.

Реакции, возникавшие в течение 24 часов после п/к введения, включали в основном эритему, кожный зуд, сыпь и реакции в месте введения, такие как боль, отек и краснота.

Как правило, они были легкой или средней степени тяжести (1 или 2) и имели преходящий характер (см. раздел 4.8).

Местные реакции со стороны кожи наблюдались очень часто у пациентов, получавших препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в клинических исследованиях.

Симптомы включали боль, отек, уплотнение, кровотечение, эритему, кожный зуд и сыпь (см. раздел 4.8). Некоторые местные реакции со стороны кожи возникали через более, чем 24 часа после п/к введения препарата Мабтера. Большинство местных реакций со стороны кожи, наблюдавшихся после введения препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения, были легкой или средней степени тяжести и разрешались без специального лечения.

До начала проведения п/к инъекций все пациенты всегда должны получить полную дозу препарата Мабтера в виде в/в инфузии (лекарственная форма «концентрат для приготовления раствора для инфузий»). Риск развития реакций, связанных с введением препарата, наиболее высок при проведении первого цикла терапии. Начало терапии с препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения позволяет эффективно контролировать возможные реакции, связанные с введением препарата, путем замедления

или прерывания инфузии.

Пациенты, которые не смогли получить полную дозу препарата Мабтера при в/в введении до перехода на п/к введение, 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. Следовательно, переход на препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения возможен только во втором или последующем цикле терапии.

Терапия препаратом Мабтера в лекарственной форме для п/к 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. Перед каждым применением препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения всегда необходимо проводить премедикацию - анальгетик/антипиретик и антигистаминный препарат. Также стоит рассмотреть необходимость премедикации глюкокортикостероидами.

После п/к инъекции препарата Мабтера пациентов следует наблюдать на протяжении не менее 15 минут. 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, указывающих на тяжелые реакции гиперчувствительности или синдром высвобождения цитокинов, после применения препарата Мабтера вне зависимости от времени их возникновения.

Нарушения со стороны сердца

У пациентов, получающих терапию препаратом Мабтера, наблюдались стенокардия, аритмия (трепетание и фибрилляция предсердий), сердечная недостаточность и/или инфаркт миокарда. Таким образом, следует тщательно наблюдать пациентов с заболеваниями сердца и/или после проведенной химиотерапии с кардиотоксическим эффектом в анамнезе.

Нарушения со стороны крови

Хотя монотерапия препаратом Мабтера не оказывает миелосупрессивного действия, необходимо с осторожностью подходить к назначению препарата при числе нейтрофилов менее 1.5 тыс/мкл и/или при числе тромбоцитов менее 75 тыс/мкл, поскольку опыт его клинического применения у таких пациентов ограничен. Препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в введения применялся у 21 пациента после аутологичной

трансплантации костного мозга и в других группах риска с возможным нарушением функции костного мозга, не вызывая явлений миелотоксичности.

В ходе лечения необходимо регулярно проводить общий анализ крови, включая подсчет числа нейтрофилов и тромбоцитов.

Инфекции

Во время терапии препаратом Мабтера могут развиваться серьезные инфекции, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). Препарат Мабтера не должен применяться у пациентов с активными острыми тяжелыми инфекционными заболеваниями (такими как туберкулез, сепсис и оппортунистические инфекции, см. раздел 4.3).

Врачам следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о применении препарата Мабтера у пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе или с состояниями, предрасполагающими к развитию серьезной инфекции (см. раздел 4.8).

При применении препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в комбинации с химиотерапией отмечались случаи реактивации вируса гепатита В, включая фульминантный гепатит с летальным исходом. Большинство из этих пациентов также получали цитотоксическую химиотерапию.

Ограниченные данные, полученные в ходе одного исследования у пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым ХЛЛ, указывают на то, что терапия препаратом Мабтера может ухудшать исход первичного инфицирования вирусом гепатита В.

Перед назначением препарата Мабтера всем пациентам следует пройти скрининг на вирус гепатита В. Минимальный набор тестов для скрининга включает определение статуса HBsAg и HBcAb; в соответствии с местными руководствами могут быть добавлены и другие маркеры.

Препарат Мабтера не следует применять у пациентов с активным гепатитом В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В (HBsAg или HBcAb) 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 медицинскими стандартами.

При пострегистрационном применении препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения у пациентов с ХЛЛ очень редко наблюдались случаи ПМЛ (см. раздел 4.8).

Большинство пациентов получали препарат Мабтера в комбинации с химиотерапией или в дополнение к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Иммунизация

Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения препаратом

Мабтера у пациентов с неходжкинской лимфомой (НХЛ) и ХЛЛ не изучалась.

Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться. В

нерандомизированном исследовании у пациентов с рецидивирующей НХЛ низкой степени злокачественности, получавших монотерапию препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения, наблюдалось снижение частоты ответа на введение столбнячного анатоксина (16% против 81%) и KHL-неоантигена (KHL-гемоцианин моллюска фиссурелии) (4% против 69%, критерий оценки – более чем 2-кратное повышение титра антител) по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев, соответственно). Учитывая сходство обоих заболеваний, можно предположить, что у пациентов с ХЛЛ будут получены сходные результаты, однако соответствующие клинические исследования не проводились.

Средняя величина титра антител к набору антигенов (*Streptococcus pneumonia*, грипп А, паротит, краснуха, ветряная оспа) не изменялась как минимум в течение 6 месяцев после терапии препаратом Мабтера.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Отмечались случаи развития тяжелых кожных реакций, таких как токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с летальным исходом (см. раздел 4.8). В случае развития данных реакций при подозрении на связь с препаратом Мабтера терапию следует полностью прекратить.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные о лекарственных взаимодействиях препарата Мабтера ограничены.

У пациентов с ХЛЛ одновременное применение препарата Мабтера не влияло на фармакокинетику флударабина или циклофосфамида. Также не отмечалось явного влияния флударабина или циклофосфамида на фармакокинетику препарата Мабтера. При назначении с другими моноклональными антителами с диагностической или лечебной целью пациентам, имеющим антитела против белков мыши или антитела к препарату, увеличивается риск развития аллергических реакций или реакций гиперчувствительности.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Принимая во внимание длительность выведения ритуксимаба у пациентов с истощением пула В-клеток, женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения и в течение 12 месяцев после окончания лечения.

Беременность

Иммуноглобулины G (IgG) способны проникать через плацентарный барьер.

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

Адекватные и хорошо изученные данные исследований у беременных женщин отсутствуют, однако у некоторых новорожденных, матери которых получали препарат Мабтера во время беременности, наблюдались временное истощение пула В-клеток и лимфоцитопения. Схожие эффекты наблюдались в исследованиях у животных (см. раздел 5.3). В связи с этим препарат Мабтера не следует назначать беременным женщинам, за исключением случаев, когда возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Ограниченные данные по экскреции ритуксимаба в грудное молоко указывают на очень низкий уровень в молоке (относительная доза для младенцев менее 0.4%). В некоторых случаях наблюдения за детьми на грудном вскармливании описываются рост и развитие в пределах нормы до 1.5 лет. Однако, поскольку данные ограничены, а отдаленные результаты у детей, находящихся на грудном вскармливании, остаются неизвестными, грудное вскармливание не рекомендуется в период терапии препаратом Мабтера и желательно в течение 12 месяцев после завершения терапии.

Фертильность

В исследованиях у животных не наблюдалось негативного воздействия ритуксимаба или рекомбинантной человеческой гиалуронидазы (гHuPH20) на репродуктивные органы.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось, однако доступные в настоящее время данные по фармакологической активности и нежелательным реакциям свидетельствуют о том, что препарат Мабтера не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

При п/к введении местные реакции со стороны кожи, включая реакции в месте введения, наблюдались очень часто: у до 20% пациентов с НХЛ согласно данным клинического исследования 3 фазы SABRINA (BO22334). Чаще всего местные реакции со стороны кожи у пациентов в группе препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения включали эритему в месте инъекции (13%), боль в месте инъекции (7%), отечность в месте инъекции (4%). В большинстве случаев явления были легкой или умеренной степени тяжести, за исключением одного пациента, у которого отмечалась местная реакция со стороны кожи 3 степени тяжести (сыпь в месте инъекции) после первого п/к введения препарата Мабтера (цикл 2). Местные реакции со стороны кожи любой степени тяжести при введении препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения чаще всего возникали при первом п/к введении препарата (цикл 2) и следующим за ним вторым, частота возникновения снижалась с последующими инъекциями.

Схожие реакции наблюдались у пациентов с ХЛЛ в клиническом исследовании SAWYER (BO25341) и отмечались у до 42% пациентов в группе препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения. Чаще всего местные реакции со стороны кожи включали эритему в месте инъекции (26%), боль в месте инъекции (16%), отечность в месте инъекции (5%). У 2 пациентов в исследовании SAWYER отмечались реакции со стороны кожи 3 степени тяжести (эритема в месте инъекции, боль в месте инъекции, отек в месте инъекции).

Нежелательные реакции, отмечавшиеся при применении препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения

Риск развития острых реакций, связанных с введением препарата, при использовании лекарственной формы для п/к введения, оценивали в трех клинических исследованиях: SparkThera и SABRINA (оба исследования у пациентов с НХЛ) и SAWYER (у пациентов с ХЛЛ).

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

В исследовании SparkThera тяжелые реакции, связанные с введением препарата, не наблюдались.

В исследовании SAWYER тяжелые реакции, связанные с введением препарата (≥ 3 степени тяжести), отмечались у четырех пациентов (5%) после п/к введения препарата

(тромбоцитопения 4 степени тяжести и тревожность, эритема в месте инъекции и крапивница 3 степени тяжести).

Нежелательные реакции, отмечавшиеся при применении препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения

Опыт применения препарата при НХЛ и ХЛЛ

Общий профиль безопасности препарата Мабтера при терапии НХЛ и ХЛЛ основан на данных пациентов из клинических исследований и пострегистрационного наблюдения. Эти пациенты получали лечение препаратом Мабтера в качестве монотерапии (в рамках индукционной терапии, либо в рамках поддерживающего лечения после индукционной терапии) или в комбинации с химиотерапией.

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

Инфекции (преимущественно бактериальные и вирусные) развились в ходе клинических исследований приблизительно у 30-55% пациентов с НХЛ и у 30-50% пациентов с ХЛЛ. Наиболее часто сообщались/наблюдались следующие серьезные нежелательные реакции:

- инфузионные реакции (включая синдром высвобождения цитокинов, синдром лизиса опухоли) (см. раздел 4.4);
- инфекции (см. раздел 4.4);
- явления со стороны сердечно-сосудистой системы (см. раздел 4.4).

Сообщалось о других серьезных нежелательных реакциях, включая реактивацию вируса гепатита В и ПМЛ (см. раздел 4.4).

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

Частоту возникновения нежелательных реакций определяют следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) или частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой группе, сформированной по частоте возникновения, нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности. Для нежелательных реакций, отмечавшихся только при пострегистрационном применении и частоту возникновения которых на основании имеющихся данных оценить невозможно, указано «частота неизвестна».

Табличное резюме нежелательных реакций

Таблица 1. Нежелательные реакции, отмечавшиеся в клинических исследованиях или при пострегистрационном применении у пациентов с НХЛ и ХЛЛ, получавших препарат Мабтера в виде монотерапии/ поддерживающей терапии или в комбинации с химиотерапией.

Системно-органная классификация по словарию MedDRA*	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	бактериальные инфекции, вирусные инфекции, + бронхит	сепсис, + пневмония, + инфекции, сопровождающиеся повышением температуры тела, + опоясывающий герпес, + инфекции дыхательных путей, грибковые инфекции, инфекции неизвестной этиологии, + острый бронхит, + синусит, гепатит В ¹		серьезные вирусные инфекции ²		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нейтропения, лейкопения, + фебрильная нейтропения, + тромбоцитопения	анемия, + панцитопения, + гранулоцитопения	нарушения свертываемости крови, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лимфаденопатия		транзиторное повышение сывороточных уровней IgM ³	отсроченная нейтропения ³
Нарушения со стороны иммунной системы	инфузионные реакции ⁴ , ангионевротический отек	гиперчувствительность		анафилактика	синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов ⁴ , сывороточная болезнь	связанная с инфузией острая обратимая тромбоцитопения ⁴

Нарушения метаболизма и питания		гипергликемия, снижение массы тела, периферический отек, отек лица, повышение активности ЛДГ, гипокальциемия				
Психические нарушения			депрессия, нервозность			
Нарушения со стороны нервной системы		парестезия, гипестезия, возбуждение, бессонница, вазодилатация, головокружение, тревога	дисгевзия		периферическая нейропатия, паралич лицевого нерва ⁵	невропатия черепно-мозговых нервов, потеря других видов чувствительности ⁵
Нарушения со стороны органа зрения		нарушение слезоотделения, конъюнктивит			тяжелая потеря зрения ⁵	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		шум в ушах, боль в ушах				потеря слуха ⁵
Нарушения со стороны сердца		⁺ инфаркт миокарда ^{4,6} , аритмия, ⁺ фибрилляция предсердий, тахикардия, ⁺ нарушение со стороны сердца	⁺ левожелудочковая недостаточность, ⁺ наджелудочковая тахикардия, ⁺ желудочковая тахикардия, ⁺ стенокардия, ⁺ ишемия миокарда, брадикардия	тяжелые нарушения со стороны сердца ^{4,6}	сердечная недостаточность ^{4,6}	
Нарушения со стороны сосудов		артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия			васкулит (преимущественно кожный), лейкоцитокластический васкулит	

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

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

* MedDRA - медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности

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

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

² См. также подраздел «Инфекции» ниже.

³ См. также подраздел «Нарушения со стороны крови» ниже.

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

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

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

⁷ Включая случаи с летальным исходом.

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

В клинических исследованиях, включавших препарат Мабтера для в/в введения, более чем у 50% пациентов отмечались признаки и симптомы, характерные для инфузионной реакции. Они наблюдались преимущественно во время первой инфузии, обычно в первый или второй час с начала инфузии. Эти симптомы включали в основном лихорадку, озноб и дрожь. Другие симптомы включали «приливы», ангионевротический отек, бронхоспазм, рвоту, тошноту, крапивницу/сыпь, утомляемость, головную боль, першение в горле,

ринит, зуд, боль, тахикардию, артериальную гипертензию, артериальную гипотензию, одышку, диспепсию, астению и признаки синдрома лизиса опухоли.

Тяжелые инфузионные реакции (такие как бронхоспазм, артериальная гипотензия) возникали в до 12% случаев.

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

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

В рандомизированных исследованиях локализованные кандидозные инфекции, а также опоясывающий герпес (Herpes Zoster) отмечали с более высокой частотой в группах терапии препаратом Мабтера. Тяжелые инфекции отмечались примерно у 4% пациентов, получавших монотерапию препаратом Мабтера. При терапии препаратом Мабтера наблюдалось увеличение общей частоты инфекций, в том числе инфекций 3 или 4 степени тяжести в течение курса поддерживающей терапии препаратом Мабтера продолжительностью до 2 лет при сравнении с группой наблюдения. Не наблюдалось кумулятивной токсичности в отношении инфекций, отмечавшихся в течение 2-летнего периода терапии. Кроме того, во время терапии препаратом Мабтера отмечались другие серьезные вирусные инфекции (первичная инфекция, реактивация вируса или обострение), некоторые из которых привели к летальному исходу.

Большинство пациентов получали препарат Мабтера в комбинации с химиотерапией или в дополнение к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Примерами таких серьезных вирусных инфекций являются инфекции, вызванные герпесвирусами (цитомегаловирус, ветряная оспа и вирус простого герпеса), полиомавирусом JC (ПМЛ) и вирусом гепатита С.

В клинических исследованиях отмечались случаи ПМЛ с летальным исходом у пациентов после прогрессирования заболевания и повторного лечения. Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В, большинство из которых наступало у пациентов, получавших препарат Мабтера в комбинации с цитотоксической химиотерапией. У пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым ХЛЛ частота гепатита В (реактивация вируса гепатита В и первичная инфекция) 3 и 4 степени тяжести в группе R-FC составила 2%, по сравнению с 0% в группе FC (флударабин, циклофосфамид). 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).

Нарушения со стороны крови

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

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

В исследованиях препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией следующие явления обычно наблюдались чаще, чем при использовании только химиотерапии: лейкопения 3 и 4 степени тяжести (88% по схеме R-CHOP (ритуксимаб + циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) по сравнению с 79% по схеме CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон); 23% по схеме R-FC по сравнению с 12% по схеме FC), нейтропения 3 и 4 степени тяжести (24% по схеме R-CVP (ритуксимаб + циклофосфамид, винкристин, преднизолон) по сравнению с 14% по схеме CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон); 97% по схеме R-CHOP по сравнению с 88% по схеме CHOP; 30% по схеме R-FC по сравнению с 19% по схеме FC у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечение) и панцитопения 3 и 4 степени тяжести (3% по схеме R-FC по сравнению с 1% по схеме FC у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечение). Тем не менее, более высокая частота развития нейтропении у пациентов, получавших препарат

Мабтера в комбинации с химиотерапией, не ассоциировалась с повышением частоты возникновения инфекций и инвазий по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию.

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

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

В исследованиях применения препарата Мабтера у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема после начала терапии наблюдалось транзиторное повышение концентрации IgM в сыворотке крови, которое, вероятно, ассоциируется с повышенной вязкостью крови и связанными с этим симптомами. Транзиторное повышение концентрации IgM обычно возвращается к минимальному исходному значению в течение не более 4 месяцев.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Нежелательные реакции со стороны сердца и сосудов отмечались у 18.8% пациентов в ходе клинических исследований монотерапии препаратом Мабтера. Наиболее часто наблюдались артериальная гипотензия и артериальная гипертензия. В единичных случаях во время инфузии препарата наблюдались случаи аритмии 3 и 4 степени тяжести (включая желудочковую и суправентрикулярную тахикардию) и стенокардия. В ходе поддерживающей терапии частота нарушений со стороны сердца и сосудов 3 и 4 степеней тяжести была сопоставима в группе наблюдения и в группе терапии препаратом Мабтера. Нарушения со стороны сердца (включая фибрилляцию предсердий, инфаркт миокарда,

левожелудочковую недостаточность, ишемии миокарда) расценивались как серьезные, и возникали у 3% пациентов, получавших препарат Мабтера, и у менее 1% пациентов в группе наблюдения.

В исследованиях по оценке применения препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией частота нарушений сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести, главным образом суправентрикулярных аритмий (тахикардия, трепетание и фибрилляция предсердий), в группе R-СНОР была выше (14 пациентов, 6.9%), чем в группе СНОР (3 пациента, 1.5%). Все аритмии развивались либо в связи с инфузией препарата Мабтера, либо были связаны с такими предрасполагающими состояниями, как лихорадка, инфекция, острый инфаркт миокарда или сопутствующими заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Группы R-СНОР и СНОР не различались между собой по частоте других кардиологических нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести, включая сердечную недостаточность, заболевания миокарда и манифестацию ишемической болезни сердца. У пациентов с ХЛЛ общая частота нарушений со стороны сердца и сосудов 3 или 4 степени тяжести была низкой, как в первой линии терапии (4% в группе R-FC, 3% в группе FC), так и при терапии рецидивирующего/ химиоустойчивого ХЛЛ (4% в группе R-FC, 4% в группе FC).

Нарушения со стороны дыхательной системы

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

Нарушения со стороны нервной системы

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

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

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

боль, судороги и психические нарушения, сопровождаемые или не сопровождаемые артериальной гипертензией. Подтвердить диагноз PRES/PRLS можно с помощью методов визуализации головного мозга. В описанных случаях пациенты имели факторы риска развития PRES/PRLS, такие как основное заболевание, артериальная гипертензия, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Желудочно-кишечные нарушения

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

Концентрация IgG

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

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Прочие особые популяции - монотерапия препаратом Мабтера

Пожилым возраст (≥ 65 лет)

Частота и степень тяжести всех нежелательных реакций и нежелательных реакций 3 и 4 степени тяжести не отличается от таковой у более молодых пациентов (<65 лет).

Высокая опухолевая нагрузка

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

Повторная терапия

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

Прочие особые популяции - комбинированная терапия препаратом Мабтера

Пожилые пациенты (≥65 лет)

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел. +7 (499) 578 02 72, +7 (499) 578 02 20 (справочная), +7 (499) 578 06 70 (многоканальный)

e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка

Информация о применении препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в дозах, превышающих рекомендованную, в клинических исследованиях у людей ограничена. На сегодняшний день максимальная доза препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения составляла 5000 мг (2250 мг/м²) у пациентов с НХЛ в исследовании с увеличением дозы. Дополнительных сигналов безопасности не выявлено. В случае передозировки следует немедленно остановить инфузию и тщательно наблюдать за состоянием пациента.

В клиническом исследовании препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения у пациентов с НХЛ (SABRINA) отмечались 3 эпизода случайной передозировки при в/в введении дозы 2780 мг препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения, не сопровождавшиеся какими-либо последствиями.

В случае передозировки препарата Мабтера или врачебной ошибки следует тщательно наблюдать за состоянием пациента.

При пострегистрационном применении сообщалось о пяти случаях передозировки препарата Мабтера.

В трех случаях о развитии нежелательных явлений не сообщалось.

В двух случаях нежелательных явления включали гриппоподобный синдром при введении ритуксимаба в дозе 1.8 г и дыхательную недостаточность с летальным исходом при введении ритуксимаба в дозе 2 г.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, антитела моноклональные.

Код АТХ: L01FA01

Механизм действия

Препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения содержит гHuPН20 – фермент, используемый для увеличения дисперсии и абсорбции совместно применяемых лекарственных средств при п/к введении.

Ритуксимаб специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 – негликозилированным фосфопротеином, расположенным на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах. Этот антиген экспрессируется более чем в 95% случаев при В-клеточных НХЛ.

Антиген CD20 обнаруживают как на здоровых, так и на злокачественных клетках, но он отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках или клетках других тканей. 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.

Fab-домен ритуксимаба связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах, и Fc-домен может инициировать иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток.

Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность, обусловленную связыванием C1q, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, опосредованную одним или несколькими рецепторами Fcy на поверхности гранулоцитов, макрофагов и NK-клеток. Было установлено, что связывание

ритуксимаба с антигеном CD20 на В-лимфоцитах индуцирует гибель клеток вследствие апоптоза.

Фармакодинамические эффекты

Число В-клеток в периферической крови снижается ниже нормы после первого введения препарата Мабтера. У пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями восстановление числа В-клеток начиналось в течение 6 месяцев лечения и, как правило, возвращалось к нормальным значениям в течение 12 месяцев после завершения терапии, однако у некоторых пациентов этот период может быть увеличен (медиана времени восстановления до 23 месяцев после завершения индукционной терапии). У пациентов с ревматоидным артритом внезапное истощение пула В-клеток в периферической крови наблюдалось после двух инфузий препарата Мабтера в дозе 1000 мг с интервалом 14 дней. Число В-клеток в периферической крови начинает увеличиваться с 24 недели, а признаки восстановления пула наблюдались у большинства пациентов к 40 неделе, не зависимо от того, вводился ли препарат Мабтера в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Клиническая эффективность и безопасность

Опыт применения препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения при ХЛЛ
Двухэтапное многоцентровое, рандомизированное, открытое, исследование Ib фазы в параллельных группах (SAWYER BO25341) проводили у ранее нелеченных пациентов с ХЛЛ с целью подтверждения не меньшей эффективности фармакокинетического профиля, а также изучения эффективности и безопасности препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в комбинации с химиотерапией.

Целью 1 этапа был подбор дозы препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения, обеспечивающей сравнимые сывороточные уровни C_{trough} препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения по сравнению с препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения. Всего 64 пациента с ХЛЛ были включены в исследование в любой точке до цикла 5 во время терапии препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в комбинации с химиотерапией. Для 2 этапа исследования была выбрана доза 1600 мг препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения.

Целью 2 этапа было установление не меньшей эффективности выбранной дозы препарата Мабтера для п/к введения по сравнению с референсной дозой препарата Мабтера для в/в введения по наблюдаемым уровням C_{trough} .

Всего 176 пациентов с ХЛЛ были рандомизированы в следующие две группы терапии:

- Препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения (n = 88): цикл 1 –

препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в дозе 375 мг/м² в комбинации с химиотерапией; последующие циклы (2–6) – препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в дозе 1600 мг в комбинации с химиотерапией.

- Препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в введения (n = 88): цикл 1 – препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в дозе 375 мг/м² в комбинации с химиотерапией + до 5 последующих циклов – препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в дозе 500 мг/м² в комбинации с химиотерапией.

Частота ответа из анализа 176 пациентов из 2 этапа исследования SAWYER представлена в таблице 2.

Таблица 2 Результаты оценки эффективности в исследовании SAWYER (BO25341) (популяция в соответствии с назначенным лечением)

		2 этап N = 176	
		Ритуксимаб в лекарственной форме для в/в введения (n=88)	Ритуксимаб в лекарственной форме для п/к введения (n=88)
ЧОО ^a	Точечная оценка	80.7% (n = 71)	85.2% (n = 75)
	95%-ный ДИ	[70.9%, 88.3%]	[76.1%, 91.9%]
ЧПО ^a	Точечная оценка	31.8% (n = 28)	27.3% (n = 24)
	95%-ный ДИ	[22.3%, 42.6%]	[18.3%, 37.8%]
ВБП ^b	Доля с ВБП	42.0% (n = 37)	34.1% (n = 30)
	95%-ный ДИ	0.76 [0.47%, 1.23%]	

ЧОО – частота общего ответа

ЧПО – частота полного ответа

ВБП – выживаемость без прогрессирования (доля с событием «прогрессирование/рецидив заболевания или смерть по любой причине»)

^a – на 3-месячном визите для последующего наблюдения (2 этап)

^b – на момент итогового анализа (медиана последующего наблюдения: 53 месяца)

В целом результаты подтверждают, что препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в дозе 1600 мг обладает сопоставимым соотношением профиля «польза-риск» с препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в дозе 500 мг/м².

Иммуногенность

Данные из программы разработки лекарственной формы для п/к введения показывают, что образование антител к ритуксимабу при применении препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения сравнимо с наблюдаемым после в/в введения.

В исследовании SAWYER (BO25341) частота образования/повышения антител к ритуксимабу в результате терапии была сходной в 2 группах терапии: 15% при в/в введении по сравнению с 12% при п/к введении. Частота образования/повышения антител к гHuRH20 измерялась только в группе п/к введения и составила 12%. Ни у одного из этих пациентов не обнаружено нейтрализующих антител.

Клиническое значение образования антител к ритуксимабу или антител к гHuRH20 после терапии препаратом Мабтера в лекарственной форме для п/к введения неизвестно.

Наличие антител к ритуксимабу или антител к гHuRH20 не оказывало влияния на безопасность, эффективность или фармакокинетику препарата Мабтера.

Опыт применения препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения при ХЛЛ

В двух открытых, рандомизированных исследованиях в общей сложности 817 ранее нелеченных пациентов и 552 пациента с рецидивирующим/химиоустойчивым ХЛЛ были рандомизированы на получение либо химиотерапии по схеме FC (флударабин 25 мг/м², циклофосфамид 250 мг/м², в 1-3 дни) каждые 4 недели в течение 6 циклов, либо препарата Мабтера в комбинации со схемой FC (R-FC). Препарат Мабтера вводили в дозе 375 мг/м² во время первого цикла за один день до химиотерапии и в дозе 500 мг/м² в 1 день каждого последующего цикла лечения. Пациентов не включали в исследования рецидивирующего/химиоустойчивого ХЛЛ, если они ранее получали лечение моноклональными антителами или при химиоустойчивости (невозможности достичь частичной ремиссии в течение по меньшей мере 6 месяцев) к флударабину или любым аналогам нуклеозидов. В общей сложности анализ эффективности был проведен у 810 пациентов (403 в группе R-FC, 407 в группе FC) в исследовании первой линии терапии (таблица 2а и таблица 2б) и 552 пациентов (276 в группе R-FC, 276 в группе FC) в исследовании при рецидивирующем/химиоустойчивом заболевании (таблица 3).

В исследовании первой линии терапии после медианного периода наблюдения 48.1 месяца медиана ВВП составила 55 месяцев в группе R-FC и 33 месяца в группе FC ($p < 0.0001$, логранговый критерий). Анализ общей выживаемости продемонстрировал значимую пользу от лечения по схеме R-FC по сравнению с химиотерапией по схеме FC ($p = 0.0319$,

логранговый критерий) (таблица 2а). Улучшение в отношении ВБП неизменно наблюдалось в большинстве подгрупп пациентов, проанализированных согласно риску развития заболевания на исходном уровне (т.е. стадии А-С по Бине) (таблица 2б).

Таблица 2а Первая линия терапии ХЛЛ

Данные по эффективности терапии R-FC в сравнении со схемой FC – медиана периода наблюдения 48.1 месяца

Показатель эффективности	Медиана времени до события, рассчитанная методом Каплана-Мейера (месяцы)			Снижение риска
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Логранговое значение р	
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)	32.8	55.3	<0.0001	45%
Общая выживаемость	Н/Д	Н/Д	0.0319	27%
Бессобытийная выживаемость	31.3	51.8	<0.0001	44%
Частота ответа (ПО, уЧО или ЧО)	72.6%	85.8%	<0.0001	н/п
Частота ПО	16.9%	36.0%	<0.0001	н/п
Длительность ответа*	36.2	57.3	<0.0001	44%
Выживаемость без рецидивов (ВБР)**	48.9	60.3	0.0520	31%
Время до начала нового лечения	47.2	69.7	<0.0001	42%

Частоту ответа и частоту ПО анализировали с использованием критерия хи-квадрат. Н/Д: не достигнуто; н/п: не применимо

*: применимо только к пациентам, достигшим ПО, уЧО и ЧО

**: применимо только к пациентам, достигшим ПО

Таблица 2б Первая линия терапии ХЛЛ

Отношение рисков для выживаемости без прогрессирования в зависимости от стадии заболевания по Бине (популяция в соответствии с назначенным лечением) – медиана периода наблюдения 48.1 месяца

Выживаемость без прогрессирования (ВБП)	Количество пациентов		Отношение рисков (95%-ный ДИ)	Значение р (критерий Вальда, нескорректированный)
	FC	R-FC		
Стадия А по Бине	22	18	0.39 (0.15-0.98)	0.0442
Стадия В по Бине	259	263	0.52 (0.41-0.66)	<0.0001
Стадия С по Бине	126	126	0.68 (0.49-0.95)	0.0224

ДИ: доверительный интервал

В исследовании при рецидивирующем/химиоустойчивом заболевании медиана ВБП (первичная конечная точка) составила 30.6 месяца в группе R-FC и 20.6 месяца в группе FC (р = 0.0002, логранговый критерий). Улучшение ВБП наблюдалось практически во всех подгруппах, проанализированных согласно риску развития заболевания на исходном уровне. В группе R-FC по сравнению с группой FC отмечалось небольшое, но незначимое

улучшение общей выживаемости.

Фармакокинетические/клинические данные у пациентов с химиоустойчивым или рецидивирующим заболеванием отсутствуют.

Таблица 3 Терапия рецидивирующего/химиоустойчивого ХЛЛ – обзор результатов оценки эффективности комбинации препарата Мабтера и схемы FC в сравнении только со схемой FC (медиана периода наблюдения 25.3 месяца)

Показатель эффективности	Медиана времени до события, рассчитанная методом Каплана-Мейера (месяцы)			Снижение риска
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Логранговое значение p	
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)	20.6	30.6	0.0002	35%
Общая выживаемость	51.9	Н/Д	0.2874	17%
Бессобытийная выживаемость	19.3	28.7	0.0002	36%
Частота ответа (ПО, уЧО или ЧО)	58.0%	69.9%	0.0034	н/п
Частота ПО	13.0%	24.3%	0.0007	н/п
Длительность ответа*	27.6	39.6	0.0252	31%
Выживаемость без рецидивов (ВБР)**	42.2	39.6	0.8842	-6%
Время до проведения новой терапии ХЛЛ	34.2	Н/Д	0.0024	35%

Частоту ответа и частоту ПО анализировали с использованием критерия хи-квадрат.

*: применимо только к пациентам, достигшим ПО, уЧО и ЧО; Н/Д: не достигнуто; н/п: не применимо

** : применимо только к пациентам, достигшим ПО

Результаты других подтверждающих исследований с применением препарата Мабтера в комбинации с другими схемами химиотерапии (в том числе СНОР, FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон), РС (пентостатин, циклофосфамид), РСМ (пентостатин, циклофосфамид, митоксантрон), бендамустин и кладрибин) для лечения ранее нелеченных пациентов и/или пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым ХЛЛ также показали высокую частоту общего ответа и пользу в отношении ВБП, хотя отмечалось незначительное увеличение токсичности (особенно миелотоксичности). Эти исследования обосновывают применение препарата Мабтера с любой схемой химиотерапии.

Данные, полученные примерно у 180 пациентов, получавших предшествующее лечение препаратом Мабтера, показали клиническую пользу (в том числе ПО) и обосновывают

повторное лечение препаратом Мабтера.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

У пациентов с ранее нелеченным ХЛЛ при введении препарата Мабтера п/к в фиксированной дозе 1600 мг в комбинации с химиотерапией FC каждые 4 недели в течение 5 циклов (после одного цикла терапии препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в дозе 375 мг/м²) максимальная концентрация ($C_{\max}$) ритуксимаба в сыворотке крови в цикле 6 была ниже по сравнению с в/в введением препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения (в дозе 500 мг/м² в циклах 2-6). Средние геометрические (CV%) значения для препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения и для препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения составили 202 (36.1) мкг/мл и 280 (24.6) мкг/мл, соответственно; итоговое соотношение средних геометрических значений ($C_{\max, \text{ п/к}}/C_{\max, \text{ в/в}}$) составило 0.719 (90% ДИ: 0.653, 0.792).

Геометрическое среднее значение времени достижения максимальной концентрации ($t_{\max}$) при введении препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения составило приблизительно 3 дня по сравнению с $t_{\max}$, отмечавшемся в конце или близко к концу в/в инфузии препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения. Геометрическое среднее значение C_{trough} (CV, %) в цикле 5 (перед введением дозы в цикле 6) было выше в группе п/к введения препарата Мабтера, чем в группе в/в введения препарата Мабтера – 97.5 мкг/мл (42.6) по сравнению с 61.5 мкг/мл (63.9), соответственно, с соответствующим итоговым соотношением геометрических средних 1.53 (90% ДИ: 1.27–1.85). Аналогично, геометрическое среднее значение площади под кривой «концентрация-время» AUC (CV, %) в цикле 6 было выше в группе п/к введения, чем в группе в/в введения – 4088 мкг•сут/мл (34.2) по сравнению с 3630 мкг•сут/мл (32.8), соответственно; итоговое соотношение геометрических средних составило 1.10 (90% ДИ: 0.98–1.24).

По данным результатов популяционного фармакокинетического анализа исследования BO25341 (SAWYER) абсолютная биодоступность составляет 68.4%.

Распределение

Расчетный период полувыведения препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в дозе 1600 мг составляет 30 дней, расчетный клиренс – 0.22 л/сутки, и объем распределения в центральной камере - 4.65 л.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Фармакокинетические параметры ритуксимаба зависели от параметров размера тела, что типично для моноклональных антител. Все показатели клиренса и объема распределения увеличивались с увеличением ППТ. Кроме того, объем распределения в центральной

камере был незначительно ниже (9%) у женщин по сравнению с мужчинами. Параметры абсорбции лекарственной формы для п/к введения снижались с увеличением индекса массы тела. Условное моделирование, в рамках которого оценивалось влияние параметров, связанных с размером тела, на экспозицию ритуксимаба показало, что несмотря на то, что п/к введение в фиксированной дозе характеризуется большими различиями в экспозиции (C_{min} и AUC_T) между пациентами с малым и большим размером тела по сравнению с в/в введением, скорректированным по массе тела, оно позволяет поддерживать значения C_{min} и AUC_T во всех группах размера тела на уровнях не ниже достигаемых при в/в введении, тем самым обеспечивая, как минимум, такой же целевой уровень насыщения, как и при в/в введении. У пациентов с массой тела >90 кг значения C_{trough} были одинаковыми при применении лекарственных форм для в/в и п/к введения. У пациентов с массой тела 60–90 кг и <60 кг средние значения C_{trough} после в/в введения были соответственно приблизительно на 16% и 34% ниже по сравнению с показателями после п/к введения.

Аналогично, у пациентов с большой ППТ значения C_{trough} были одинаковыми после введения обеих лекарственных форм. У пациентов со средней и малой ППТ средние значения C_{trough} после в/в введения были, соответственно, приблизительно на 12% и 26% ниже по сравнению с п/к введением.

Помимо зависимости от размера тела, зависимый от времени клиренс был выше у пациентов с большим исходным размером опухоли, что согласуется с выведением ритуксимаба, обусловленной характеристиками органа-мишени. Более высокий зависимый от времени клиренс у пациентов с более высокой опухолевой нагрузкой обуславливает снижение первичной экспозиции и увеличение времени, необходимого для достижения тех же уровней экспозиции, что у пациентов с меньшей опухолевой нагрузкой.

5.3 Доклинические данные по безопасности

Ритуксимаб показал высокую специфичность в отношении антигена CD20 на поверхности В-клеток. Токсикологические исследования у яванских макаков не выявили других эффектов, кроме ожидаемого истощения пула В-клеток в периферической крови и лимфоидных тканях.

Исследования репродуктивной токсичности были проведены у яванских макаков в дозах до 100 мг/кг (введение доз с 20 по 50 день гестации) и не выявили признаков токсичности ритуксимаба в отношении плода. Тем не менее, в лимфоидных тканях плодов наблюдалось дозозависимое фармакологическое истощение пула В-клеток, которое сохранялось в постнатальном периоде и сопровождалось снижением уровня IgG у

новорожденных животных. Число В-клеток у таких животных восстанавливалось в течение 6 месяцев после рождения, реакция на иммунизацию была в пределах нормы. Стандартные исследования мутагенности не проводились, поскольку подобные тесты не релевантны для ритуксимаба. Долгосрочные исследования у животных для установления канцерогенного потенциала ритуксимаба не проводились. Специальные исследования по оценке влияния ритуксимаба или гHuRH20 на фертильность не проводились. Исследования общей токсичности у яванских макаков не выявили отрицательного воздействия на репродуктивные органы самцов или самок. Кроме того, не обнаружено влияния гHuRH20 на качество спермы. В исследованиях эмбриофетального развития у мышей гHuRH20 вызывала снижение массы тела плодов и нарушения процесса имплантации зародыша при применении в дозах, значительно превышавших терапевтическую дозу у человека. Данные, свидетельствующие о дисморфогенезе (тератогенезе) в результате системного воздействия гHuRH20, отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Рекомбинантная человеческая гиалуронидаза (гHuRH20)

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

α,α -трегалозы дигидрат

L-метионин

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Не отмечалось случаев несовместимости препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения и полипропиленовых или поликарбонатных шприцев, игл для переноса и введения из нержавеющей стали и колпачком Луера с коническим отверстием из полиэтилена.

6.3 Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года

После забора в шприц

После забора раствора в шприц препарат Мабтера, раствор для п/к введения, физически и химически стабилен в течение 48 ч при температуре от 2 до 8 °С или 8 ч при температуре 30 °С и дневном рассеянном свете.

Из соображений микробиологической безопасности препарат следует использовать немедленно. Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения препарата являются ответственностью пользователя.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

Не замораживать.

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

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

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

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

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

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

Следует использовать стерильную иглу и шприц для забора раствора для п/к введения из флакона.

Необходимо строго соблюдать следующие рекомендации по использованию и утилизации шприцев и игл:

- иглы и шприцы нельзя использовать повторно;
- использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость).

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

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

тел./факс: + 41 61 68 6880192

www.roche.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

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

тел. +7 (495) 229 29 99

www.roche.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)**

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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