

наличии оценить возможность связи этих симптомов с PML. Необходима консультация невролога в зависимости от клинических показателей.

При наличии сомнений следует рассмотреть возможность дальнейшего обследования, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ), предпочтительно с использованием контрастного вещества, анализ спинномозговой жидкости на ДНК вируса JC и повторные неврологические обследования.

Врач должен быть особо внимателен к симптомам PML, которые пациент может не заметить (например, когнитивные, неврологические или симптомы со стороны психики). Пациентам также следует рекомендовать сообщить своему партнеру или опекунам о лечении, поскольку они могут заметить симптомы, о которых пациент не подозревает.

Если у пациента развивается PML, то терапию препаратом Мабтера® стоит полностью прекратить.

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

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 летальных инфузионных реакциях, описанных в период пострегистрационного применения препарата. Тяжелые инфузионные реакции обычно развивались в пределах 30 мин – 2 ч после начала первой в/в инфузии препарата Мабтера®. К характерным симптомам относятся явления со стороны легких, лихорадка, озноб, дрожь, понижение артериального давления, крапивница, ангионевротический отек и другие, а также в некоторых случаях быстрый лизис опухоли и признаки синдрома лизиса опухоли. Инфузионные реакции исчезают после прерывания введения препарата Мабтера® и медикаментозной терапии (в/в введение 0.9% раствора натрия хлорида, дифенгидрамина и парацетамола/ацетаминофена, бронходилататоров, глюкокортикостероидов и т.д.). В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей 50% от предшествующей (например, 50 мг/ч вместо 100 мг/ч). У большинства пациентов с инфузионными реакциями, не угрожающими жизни, курс лечения ритуксимабом удалось полностью завершить. Продолжение терапии после полного исчезновения симптомов редко сопровождается повторным развитием тяжелых инфузионных реакций.

В связи с потенциальной возможностью развития анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности при внутривенном введении белковых препаратов необходимо иметь средства для их купирования: эпинефрин (адреналин), антигистаминные и глюкокортикостероидные препараты.

Побочное действие со стороны легких. Гипоксия, легочные инфильтраты и острая дыхательная недостаточность. Некоторым из этих явлений предшествовали тяжелый бронхоспазм и одышка. Возможно нарастание симптоматики со временем или клиническое ухудшение после первоначального улучшения. Пациентов с легочной симптоматикой или другими тяжелыми инфузионными реакциями следует тщательно наблюдать до полного разрешения симптомов. Острая дыхательная недостаточность может сопровождаться образованием интерстициальных инфильтратов в легких или отеком легких, часто проявляется в первые 1-2 ч после начала первой инфузии. При развитии тяжелых реакций со стороны легких введение ритуксимаба следует немедленно прекратить и назначить интенсивную симптоматическую терапию. Поскольку первоначальное улучшение клинической симптоматики может смениться ухудшением, пациентов следует тщательно наблюдать до разрешения легочной симптоматики.

Синдром быстрого лизиса опухоли. Мабтера® опосредует быстрый лизис

доброкачественных или злокачественных CD20-положительных клеток. Синдром лизиса опухоли наблюдался после первой в/в инфузии препарата Мабтера® у пациентов с большим числом циркулирующих злокачественных лимфоцитов. Синдром лизиса опухоли включает гиперурикемию, гиперкалиемию, гипокальциемию, гиперфосфатемию, острую почечную недостаточность, повышение активности ЛДГ. Пациенты из группы риска (пациенты с высокой опухолевой нагрузкой или большим числом циркулирующих злокачественных клеток (>25 тыс/мкл), например, с хроническим лимфолейкозом или лимфомой из клеток мантийной зоны) нуждаются в тщательном врачебном наблюдении и проведении регулярного лабораторного обследования. При развитии симптомов быстрого лизиса опухоли проводят соответствующую терапию. После полного купирования симптомов в ограниченном числе случаев терапию препаратом Мабтера® продолжали в сочетании с профилактикой синдрома быстрого лизиса опухоли.

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

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

Контроль форменных элементов крови. Хотя монотерапия препаратом Мабтера® не оказывает миелосупрессивного действия, необходимо с осторожностью подходить к назначению препарата при нейтропении менее 1.5 тыс/мкл и/или тромбоцитопении менее 75 тыс/мкл, поскольку опыт его клинического применения у таких пациентов ограничен. Мабтера® применялась у пациентов после аутологичной пересадки костного мозга и в других группах риска с возможным нарушением функции костного мозга, не вызывая явлений миелотоксичности. В ходе лечения необходимо регулярно проводить развернутый анализ периферической крови, включая подсчет количества тромбоцитов в соответствии с рутинной практикой.

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

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

Перед назначением препарата Мабтера® всем пациентам следует пройти скрининг на гепатит В. Минимальный набор тестов 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.

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

гемопозитических стволовых клеток.

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

Иммунизация. Безопасность и эффективность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения препаратом Мабтера® не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться. У пациентов с рецидивирующей неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности наблюдалось снижение частоты ответа на введение столбнячного анатоксина и КНЛ-неоантигена (КНЛ-гемоцианин моллюска фиссурелии) по сравнению с пациентами, не получавшими препарат Мабтера® (16% против 81% и 4% против 76% (критерий оценки – более чем 2 – кратное повышение титра антител), соответственно). Однако средняя величина титра антител к набору антигенов (*Streptococcus pneumoniae*, *influenza A*, паротит, краснуха, ветряная оспа) не изменялась как минимум в течение 6 месяцев после терапии препаратом Мабтера® (при сравнении с титром антител до лечения).

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

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

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

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

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

Инфузионные реакции, наблюдавшиеся при гранулематозе с полиангиитом/микроскопическом полиангиите и пузырчатке обыкновенной, соответствовали уже описанным при ревматоидном артрите в клинических исследованиях и пострегистрационном применении.

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: эпинефрин (адреналин), антигистаминные и глюкокортикостероидные препараты.

Побочное действие со стороны сердечно-сосудистой системы. Из-за возможности