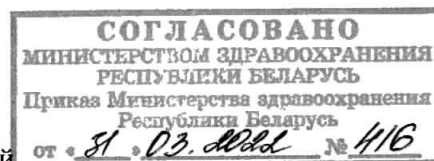


8744 - 2018

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**МАБТЕРА® / МАВТНЕРА®
(РИТУКСИМАБ / RITUXIMAB)****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Мабтера® 100 мг концентрат для приготовления раствора для инфузий
Мабтера® 500 мг концентрат для приготовления раствора для инфузий

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

Ритуксимаб представляет собой генно-инженерное химерное моноклональное антитело мыши/человека, представленное гликозилированным иммуноглобулином IgG1 с человеческим постоянным сегментом и мышиными вариабельными фрагментами легких и тяжелых цепей. Антитела получают из суспензии культуры клеток млекопитающего (клетки яичника китайского хомячка) и очищают с помощью аффинной и ионообменной хроматографии, включая специфическую вирусную инактивацию и процедуры удаления.

2.2. Качественный и количественный состав

Мабтера® 100 мг концентрат для приготовления раствора для инфузий

1 мл препарата содержит:

активное вещество: ритуксимаб – 10 мг;

Во флаконе 10 мл содержится 100 мг ритуксимаба

Мабтера® 500 мг концентрат для приготовления раствора для инфузий

1 мл препарата содержит:

активное вещество: ритуксимаб – 10 мг;

Во флаконе 50 мл содержится 500 мг ритуксимаба

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

в 10 мл препарата содержится 2.3 ммоль (52.6 мг) натрия

в 50 мл препарата содержится 11.5 ммоль (263.2 мг) натрия

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

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

Препарат Мабтера® назначается взрослым по следующим показаниям:

Неходжкинская лимфома (НХЛ)

Фолликулярная лимфома III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее не получавших лечение пациентов.

Поддерживающая терапия у пациентов с фолликулярной лимфомой после ответа на индукционную терапию.

Монотерапия фолликулярной лимфомы III-IV стадии у пациентов с резистентностью к химиотерапии или у пациентов с повторной химиотерапией или последующим после химиотерапии рецидивом.

8744 - 2018

CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон).

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

В комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших терапию, и у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ. Существуют лишь ограниченные данные по эффективности и безопасности у пациентов, ранее получавших лечение моноклональными антителами, включая препарат Мабтера®, либо резистентных к предшествующему лечению препаратом Мабтера® в комбинации с химиотерапией.

Для получения дополнительной информации см. раздел 5.1.

Ревматоидный артрит

В комбинации с метотрексатом для лечения ревматоидного артрита (РА) у взрослых с тяжелым течением и активной формой при неадекватном ответе или непереносимости других базисных противоревматоидных препаратов, модифицирующих течение болезни (БПРП), включая один или более ингибиторов фактора некроза опухолей.

Препарат Мабтера® продемонстрировал снижение степени прогрессирования рентгенологически подтвержденной деструкции суставов, а также улучшение физической активности при использовании в комбинации с метотрексатом.

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и микроскопический полиангиит (МПА)

В комбинации с глюкокортикоидами для лечения у взрослых с тяжелой активной формой ГПА (гранулематоз Вегенера) и микроскопического полиангиита (МПА).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Введение препарата Мабтера® следует проводить под тщательным наблюдением опытного медицинского работника в учреждении, где, при необходимости, можно незамедлительно провести все необходимые реанимационные мероприятия (см. раздел 4.4).

Премедикация и профилактические мероприятия

Премедикацию жаропонижающими и антигистаминными препаратами, например, парацетамолом и дифенгидрамином, всегда следует проводить до каждого введения препарата Мабтера®.

У взрослых пациентов с неходжкинской лимфомой и ХЛЛ следует оценить необходимость премедикации глюкокортикоидами в том случае, если применение препарата Мабтера® не сопровождается химиотерапией, содержащей глюкокортикоиды.

Профилактика в виде адекватной гидратации и прием урикоstaticических средств рекомендуется начать за 48 часов до начала терапии пациентам с ХЛЛ, с целью снижения риска развития синдрома лизиса опухоли. Пациентам с ХЛЛ с количеством лимфоцитов $>25 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется ввести преднизон/преднизолон 100 мг внутривенно незадолго до инфузии препарата Мабтера® для снижения вероятности и тяжести острых инфузионных реакций и/или синдрома выброса цитокинов.

С целью снижения риска синдрома лизиса опухоли у пациентов с ХЛЛ рекомендуется провести профилактические мероприятия с применением адекватной гидратации и средств, снижающих уровень мочевой кислоты, за 48 часов до начала терапии. При уровне лимфоцитов $>25 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется введение преднизона/преднизолона 100 мг внутривенно незадолго до инфузии препарата Мабтера® с целью уменьшения частоты и тяжести острых инфузионных реакций и/или синдрома высвобождения цитокинов.

Для снижения частоты и тяжести инфузионных реакций (ИР) пациентам с ревматоидным артритом, гранулематозом с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) или микроскопическим полиангиитом (МПА) следует проводить премедикацию в виде внутривенного введения метилпреднизолона в дозе 100 мг, которая должна быть завершена за 30 минут до начала каждого введения препарата Мабтера®. У взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и МПА внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 1000 мг в день рекомендуется проводить на протяжении от 1 до 3 дней до первой инфузии препарата Мабтера® (последнее введение метилпреднизолона мо-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8744 - 2018

жет совпадать с днем первой инфузии препарата Мабтера®). После чего необходим пероральный прием преднизолона 1 мг/кг/день (не выше 80 мг/день и снижая дозу в кратчайшие сроки, исходя из клинической оценки) во время и после 4-недельного индукционного курса лечения препаратом Мабтера®.

Во время и после завершения терапии лекарственным препаратом Мабтера® у пациентов с ГПА и МПА рекомендуется проводить профилактику пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* (PJP) в соответствии с местными клиническими практическими рекомендациями.

Режим дозирования

Перед применением препарата Мабтера® следует проверить этикетку на флаконе и убедиться, что лекарственная форма препарата («концентрат для приготовления раствора для инфузий») и дозировка соответствуют назначенным пациенту.

Неходжкинская лимфома

Фолликулярная неходжкинская лимфома

Комбинированное лечение

Рекомендуемая доза препарата Мабтера® в комбинации с химиотерапией при индукционной терапии у пациентов, ранее не получавших терапию или рецидивирующем/рефрактерном течении фолликулярной лимфомы: 375 мг/м² площади поверхности тела на цикл, общим количеством до 8 циклов.

Препарат Мабтера® следует вводить в первый день каждого цикла химиотерапии, после внутривенного введения глюкокортикоида как компонента химиотерапии.

Поддерживающая терапия

- *Ранее нелеченая фолликулярная лимфома*

Рекомендуемая доза препарата Мабтера® в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ранее нелеченой фолликулярной лимфомой, ответивших на индукционное лечение составляет: 375 мг/м², 1 раз в 2 месяца (начиная через 2 месяца после введения последней дозы индукционной терапии), в течение не более 2 лет или до прогрессирования заболевания (12 инфузий суммарно).

- *Рецидивирующая/рефрактерная фолликулярная лимфома*

Рекомендуемая доза препарата Мабтера®, используемая в качестве поддерживающей терапии у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением фолликулярной лимфомы, ответивших на индукционную терапию, составляет: 375 мг/м² площади поверхности тела один раз в 3 месяца (начиная через 3 месяца после введения последней дозы индукционной терапии), в течение не более 2 лет или до прогрессирования заболевания (8 инфузий суммарно).

Монотерапия

- *Рецидивирующая/рефрактерная фолликулярная лимфома*

Рекомендуемая доза препарата Мабтера® в качестве индукционной терапии у пациентов с фолликулярной лимфомой III-IV стадии, резистентных к химиотерапии или с рецидивирующим течением: 375 мг/м² площади поверхности тела, 1 раз в неделю на протяжении четырех недель.

Для повторного курса лечения пациентов, ответивших на предыдущую монотерапию препаратом Мабтера®, с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомой рекомендуемая доза составляет: 375 мг/м² площади поверхности тела, 1 раз в неделю на протяжении четырех недель (см. раздел 5.1).

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома

Препарат Мабтера® следует применять в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP. Рекомендуемая доза: 375 мг/м² поверхности тела в течение 8 циклов. Доза препарата Мабтера® вводится в первый день каждого цикла химиотерапии, после внутривенного введения глюкокортикоидного компонента схемы CHOP. Эффективность и безопасность препарата Мабтера® не были установлены в комбинации с другими видами химиотерапии при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме.

Коррекция дозы в процессе лечения

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8744 - 2018

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

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

Рекомендуемая доза препарата Мабтера® в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченых пациентов и пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ: 375 мг/м² поверхности тела за день до начала первого цикла химиотерапевтического лечения с последующим введением в дозе 500 мг/м² поверхности тела в первый день каждого следующего цикла в течение в общей сложности 6 циклов. Химиотерапию следует проводить после инфузии препарата Мабтера®.

Ревматоидный артрит

Пациентам, получающим лечение препаратами Мабтера®, следует выдавать памятку для пациента при каждой инфузии.

Один курс терапии препаратом Мабтера® состоит из двух инфузий по 1000 мг в/в. Рекомендуемая доза препарата Мабтера® – 1000 мг в виде внутривенной инфузии, затем повторное внутривенное введение 1000 мг через 2 недели.

Необходимость в повторных курсах лечения должна быть оценена через 24 недели после предшествовавшего курса. Повторный курс следует провести, если имеет место остаточная активность заболевания, в противном случае – он должен быть отложен до проявления активности заболевания.

Имеющиеся данные указывают на то, что клинический ответ, как правило, достигается в течение 16-24 недель после начального курса лечения. Продолжение терапии должно быть тщательно пересмотрено в отношении пациентов, у которых в течение этого периода отсутствуют очевидные доказательства терапевтического эффекта.

Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит

Все пациенты, получающие лечение препаратом Мабтера®, должны быть снабжены памяткой для пациента при каждой инфузии.

Индукция ремиссии

Рекомендуемая доза препарата Мабтера® для достижения ремиссии ГПА и МПА составляет 375 мг/м² площади поверхности тела, 1 раз в неделю в течение 4 недель (всего четыре инфузии).

Поддерживающая терапия

После индуцирования ремиссии с помощью препарата Мабтера® поддерживающую терапию следует начинать не ранее чем через 16 недель после проведения последней инфузии препарата Мабтера®.

После индуцирования ремиссии с помощью других стандартных иммуносупрессантов поддерживающую терапию с помощью препарата Мабтера® следует начинать в течение 4 недель после наступления ремиссии заболевания.

Препарат Мабтера® следует вводить в виде двух в/в инфузий в дозе 500 мг с интервалом в две недели, а затем в виде в/в инфузии в дозе 500 мг каждые 6 месяцев. Пациенты должны получать лечение препаратом Мабтера® в течение не менее 24 месяцев после достижения ремиссии (отсутствие клинических признаков и симптомов). Что касается пациентов, для которых может существовать более высокий риск развития рецидива, лечащие врачи должны рассмотреть для них вариант проведения более длительной поддерживающей терапии с помощью препарата Мабтера® (вплоть до 5 лет).

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мабтера® у детей младше 18 лет не установлены. Нет доступных данных.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8744 - 2018

Способ применения

Приготовленный раствор препарата Мабтера® следует вводить внутривенно капельно через отдельный катетер. Раствор нельзя вводить внутривенно струйно или болюсно.

Необходим тщательный контроль состояния пациентов на предмет выявления синдрома высвобождения цитокинов (см. раздел 4.4). Инфузии пациентам, у которых развились признаки тяжелых реакций, особенно таких как тяжелая одышка, бронхоспазм или гипоксия, должны быть немедленно прекращены. Пациентов с НХЛ следует осматривать на предмет проявлений синдрома лизиса опухоли, включая проведение соответствующих лабораторных исследований, а в случаях легочной инфильтрации, включая проведение рентгенографии органов грудной клетки. Не следует возобновлять инфузии до полного исчезновения всех симптомов и нормализации лабораторных показателей и результатов рентгеновского исследования органов грудной клетки. В таком случае инфузии можно возобновить со скоростью, не превышающей половины от прежней. Возобновление тяжелых нежелательных реакций требует серьезного взвешенного решения о прекращении лечения применительно к каждому конкретному случаю.

Инфузионные реакции легкой и средней степени тяжести (см. раздел 4.8) обычно корректируются снижением скорости инфузии, которая может быть увеличена после уменьшения проявления симптомов.

Первая инфузия

Рекомендуемая начальная скорость первой инфузии препарата Мабтера® – 50 мг/ч, после первых 30 мин ее можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч.

Последующие инфузии

Для всех показаний



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

Только в отношении ревматоидного артрита

Альтернативное последующее введение с более высокой скоростью:

В том случае, если отсутствуют серьезные ИР при проведении первого или последующего введения препарата Мабтера® в дозе 1000 мг в стандартном запланированном режиме, возможно проведение второй или последующей инфузии с более высокой скоростью с использованием постоянной концентрации (4 мг/мл в объеме 250 мл). Скорость введения в течение первых 30 минут должна составлять 250 мг/ч, затем – 600 мг/ч на протяжении последующих 90 минут. Если же переносится хорошо более быстрая инфузия – данный режим может быть применен при последующем введении.

Не следует применять альтернативную схему увеличения скорости последующих инфузий у пациентов с клинически значимой сердечно-сосудистой патологией, включая аритмии, или с серьезными ИР на терапию биологическими препаратами или ритуксимабом в анамнезе.

4.3. Противопоказания

Противопоказания при неходжкинской лимфоме и хроническом лимфолейкозе

Гиперчувствительность к активному веществу или мышинным белкам, или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1.

Активные тяжелые инфекции (см. раздел 4.4).

Пациенты с выраженным иммунодефицитом.

Противопоказания при ревматоидном артрите, гранулематозе с полиангиитом, микроскопическом полиангиите

8744 - 2018

Гиперчувствительность к активному веществу или мышинным белкам, или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1.

Активные тяжелые инфекции (см. раздел 4.4).

Пациенты с выраженным иммунодефицитом.

Тяжелая сердечная недостаточность (IV класс согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) или тяжелое, неконтролируемое заболевание сердца (см. раздел 4.4 относительно других сердечно-сосудистых заболеваний).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

С целью улучшения прослеживаемости биологических лекарственных средств, следует точно записывать (или указывать) в медицинской карте пациента торговое наименование и номер серии введенного препарата.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Всем пациентам, принимающим препарат Мабтера® по поводу ревматоидного артрита, гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита, при каждой инфузии необходимо выдавать памятку для пациента. Памятка для пациента содержит важную информацию по безопасности для пациентов относительно возможного риска развития инфекций, в том числе прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии.

Имеются очень редкие сообщения о единичных случаях ПМЛ с летальным исходом после применения препарата Мабтера®. Следует проводить периодический мониторинг пациентов на предмет выявления новых или ухудшения имеющихся неврологических симптомов или признаков, указывающих на ПМЛ. Если есть подозрение на ПМЛ, дальнейшее введение препарата должно быть приостановлено до исключения ПМЛ. Лечащий врач должен оценить связь симптомов с неврологическими нарушениями, и, если таковые наблюдаются, их принадлежность к ПМЛ. В таком случае показана консультация невролога. При наличии каких-либо сомнений следует дообследовать пациента, в том числе провести МРТ, предпочтительно с контрастированием, анализ спинномозговой жидкости (СМЖ) на ДНК вируса Джона Каннингема (JC) и повторить осмотр невролога.

Врач должен быть особо внимателен к симптомам, указывающих на ПМЛ, которые сам пациент может и не заметить (например, когнитивные, неврологические или психические симптомы). Пациентам следует информировать о лечении своего супруга/супругу или лицо, осуществляющее уход, поскольку они могут заметить симптомы, которые не замечает сам пациент.

Если у пациента развивается ПМЛ, применение препарата Мабтера® должно быть прекращено. После восстановления работы иммунной системы у пациентов с иммунодефицитом и с ПМЛ отмечалась стабилизация или улучшение исхода. Остается до сих пор неизвестным, может ли наступить подобная стабилизация и улучшение исхода в случае раннего выявления ПМЛ и приостановлении терапии препаратом Мабтера®.

Неходжкинская лимфома и хронический лимфолейкоз

Инфузионные реакции

Введение препарата Мабтера® сопряжено с развитием инфузионных реакций, которые, возможно, обусловлены высвобождением цитокинов и/или других химических медиаторов. Клинический синдром высвобождения цитокинов может быть неотличим от острой реакции гиперчувствительности.

Перечень данных реакций, включающий синдром высвобождения цитокинов, синдром лизиса опухоли и анафилактические реакции или гиперчувствительность, описаны ниже. Они не связаны с конкретным путем введения препарата Мабтера® и могут проявиться при любом из них.

В постмаркетинговом периоде применения внутривенной формы препарата Мабтера® сообщалось о тяжелых инфузионных реакциях с летальным исходом, развившихся в интервале от 30 минут до 2 часов после начала первой инфузии внутривенной формы препарата Мабтера®. Они включали легочные проявления и, в некоторых случаях, быстрое развитие синдрома лизиса опухоли, его специфичные проявления в дополнение к лихорадке, ознобу, дрожи, гипотензии, крапивнице, ангионевротическому отеку и другим симптомам (см. раздел 4.8).

Тяжелый синдром высвобождения цитокинов характеризуется тяжелой одышкой, часто сопровождающейся бронхоспазмом и гипоксией, а также лихорадкой, ознобами, дрожью, крапивницей и ангионевротическим отеком. Он может ассоциироваться с некоторыми признаками синдрома лизиса опу-



8744 - 2018

холи, такими как гиперурикемия, гиперкалиемиия, гипокальциемиия, гиперфосфатемия, острая почечная недостаточность, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также острая дыхательная недостаточность и смерть. Острая дыхательная недостаточность может сопровождаться интерстициальной легочной инфильтрацией или отеком, определяемых при рентгенографии органов грудной клетки. Синдром часто проявляется в течение одного-двух часов после начала первой инфузии. Пациентов с дыхательной недостаточностью или опухолью легкого в анамнезе следует лечить с особой осторожностью, так как риск неблагоприятного исхода для них особенно высок. При развитии тяжелого синдрома высвобождения цитокинов инфузию следует немедленно прекратить (см. раздел 4.2) и начать интенсивную симптоматическую терапию. Поскольку за первоначальным улучшением клинической симптоматики может последовать ухудшение, этих пациентов следует тщательно наблюдать до разрешения либо исключения синдрома лизиса опухоли и легочной инфильтрации. Дальнейшее лечение, после полного разрешения симптомов и признаков, редко приводило к развитию тяжелого синдрома высвобождения цитокинов.

Пациентов с большим числом циркулирующих злокачественных клеток ($\geq 25 \times 10^9/\text{л}$) или высокой опухолевой нагрузкой, таких как пациенты с ХЛЛ, у которых имеется высокий риск особо тяжелого синдрома высвобождения цитокинов, следует лечить с крайней осторожностью. Во время первой инфузии таких пациентов следует тщательно наблюдать. Возможно использование меньшей скорости первой инфузии у данных пациентов или разделение дозы на два дня во время первого цикла и любых последующих циклов, если количество лимфоцитов еще $> 25 \times 10^9/\text{л}$.

Нежелательные реакции всех видов, связанные с проведением инфузии, наблюдались у 77% пациентов, получавших препарат Мабтера® (включая синдром высвобождения цитокинов, сопровождающийся гипотензией и бронхоспазмом у 10% пациентов), см. в разделе 4.8. Данные симптомы можно обратить вспять, прекратив инфузию препарата Мабтера® и введя жаропонижающие и антигистаминные препараты. Иногда необходимо использование кислорода, инфузии хлорида натрия или бронходилататоров и глюкокортикоидов. См. выше информацию о тяжелых реакциях при синдроме высвобождения цитокинов.

После внутривенного введения белков у пациентов были зарегистрированы анафилактические и другие реакции гиперчувствительности. В отличие от синдрома высвобождения цитокинов, истинные реакции гиперчувствительности обычно возникают в течение нескольких минут после начала инфузии. Лекарственные препараты для лечения реакций гиперчувствительности, например, эпинефрин (адреналин), антигистаминные препараты и глюкокортикоиды, должны быть доступны для немедленного использования в случае аллергической реакции во время введения препарата Мабтера®. Клинические проявления анафилаксии могут быть аналогичны клиническим проявлениям синдрома высвобождения цитокинов (описано выше). О реакциях гиперчувствительности сообщалось реже, чем о реакциях, связанных с синдромом высвобождения цитокинов.

В некоторых случаях дополнительно сообщалось о развитии инфаркта миокарда, мерцательной аритмии, отека легких и острой обратимой тромбоцитопении.

Поскольку во время введения препарата Мабтера® может возникнуть гипотония, возможно, следует отменить антигипертензивные препараты за 12 часов до начала инфузии препарата Мабтера®.

Нарушения со стороны сердца

У пациентов, получавших препарат Мабтера®, отмечались стенокардия, аритмии, такие как трепетание и фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность и/или инфаркт миокарда. Следовательно, пациентов с заболеваниями сердца и/или кардиотоксичной химиотерапией в анамнезе следует тщательно наблюдать.

Гематотоксичность

Хотя препарат Мабтера® не оказывает миелосупрессивного действия, необходимо с осторожностью подходить к назначению препарата пациентам с количеством нейтрофилов $< 1.5 \times 10^9/\text{л}$ и/или количеством тромбоцитов менее $< 75 \times 10^9/\text{л}$, поскольку опыт его клинического применения у таких пациентов ограничен. Препарат Мабтера® применялся у 21 пациента, перенесшего аутологичную пересадку костного мозга и в других группах риска с возможным нарушением функции костного мозга, не вызывая при этом явлений миелотоксичности.

В ходе лечения препаратом Мабтера® необходимо регулярно определять развернутую формулу крови, включая количество тромбоцитов и нейтрофилов.

Инфекции

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Генеральный директор
Генеральный директор

8744 - 2018

Во время терапии препаратом Мабтера® могут возникать тяжелые инфекции, в том числе со смертельным исходом (см. раздел 4.8). Препарат Мабтера® не следует назначать пациентам с активными, тяжелыми инфекциями (например, туберкулез, сепсис и оппортунистические инфекции, см. раздел 4.3).

Врачи должны проявлять осторожность при рассмотрении вопроса о применении препарата Мабтера® у пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе или с основными заболеваниями, которые могут способствовать развитию тяжелых инфекций (см. раздел 4.8).

Сообщалось о случаях реактивации гепатита В – включая молниеносный гепатит с летальным исходом у пациентов, получавших препарат Мабтера®. Большинство таких пациентов также получали цитостатическую химиотерапию. Ограниченная информация одного исследования с участием пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ дает основания полагать, что лечение препаратом Мабтера® может ухудшать исход первичного инфицирования вирусом гепатита В. У всех пациентов до начала лечения препаратом Мабтера® следует проводить скрининговый анализ на вирус гепатита В (HBV). Как минимум это должно включать определение HBsAg и HBcAb. Они могут быть дополнены другими соответствующими маркерами согласно локальным руководствам. Пациенты с активным гепатитом В не должны получать лечение препаратом Мабтера®. Серопозитивные по гепатиту В пациенты (или HBsAg, или HBcAb) должны быть осмотрены специалистом по заболеваниям печени до начала лечения и подлежат мониторингу согласно локальным медицинским стандартам для предотвращения реактивации гепатита В.

Во время постмаркетингового использования препарата Мабтера® при НХЛ и ХЛЛ (см. раздел 4.8) очень редко сообщалось о случаях прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Большинство пациентов получали ритуксимаб в комбинации с химиотерапией или в рамках программы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Иммунизация

Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения препаратом Мабтера® не изучалась для пациентов с НХЛ и ХЛЛ, поэтому вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Пациенты, принимающие препарат Мабтера®, могут получать инактивированные вакцины. Однако, при использовании последних частота ответа может быть снижена. В нерандомизированном исследовании пациенты с рецидивирующими низкодифференцированными НХЛ, получавшие монотерапию препаратом Мабтера® по сравнению с контрольной группой здоровых нелеченых добровольцев показали более низкую частоту ответа на вакцинацию сенсибилизирующим антигеном столбняка (16% против 81%) и неоантигеном гемоцианина лимфы улитки (KLH) (4% против 76% при оценке для повышенного более, чем в 2 раза титра антител). Учитывая сходство обоих заболеваний, можно предположить, что у пациентов с ХЛЛ будут получены подобные результаты, хотя соответствующих клинических исследований не проводилось.

Средние титры антител к панели антигенов (пневмококк, вирусы гриппа, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы) сохранялись в течение не менее 6 месяцев после лечения препаратом Мабтера®.

Кожные реакции

Были зарегистрированы тяжелые реакции со стороны кожи, такие как токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона, некоторые со смертельным исходом (см. раздел 4.8). В этом случае, при подозрении на взаимосвязь с приемом препарата Мабтера® следует отменить препарат и не возобновлять его прием.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Ревматоидный артрит, гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит

Пациенты с ревматоидным артритом, ранее нелеченые метотрексатом (MTX)

Использование препарата Мабтера® не рекомендуется пациентам с РА, ранее нелеченых метотрексатом, так как благоприятного соотношения риск-польза для них установлено не было.

Инфузионные реакции

Применение препарата Мабтера® сопровождается развитием инфузионных реакций (ИР), которые могут быть связаны с высвобождением цитокинов или других химических медиаторов. Перед каждой

8744 - 2018

инфузией препарата Мабтера® следует обязательно проводить премедикацию, заключающуюся во введении обезболивающего/жаропонижающего и антигистаминного препарата. Для снижения частоты и тяжести ИР при РА также следует проводить премедикацию глюкокортикоидами, вводимыми внутривенно перед каждой инфузией препарата Мабтера® (см. разделы 4.2 и 4.8).

В постмаркетинговом периоде у пациентов с РА отмечались тяжелые ИР с летальным исходом. Большинство ИР по степени тяжести в клинических исследованиях были легкими и средними. Наиболее распространенными были аллергические реакции, такие как головная боль, кожный зуд, першение в горле, покраснение, сыпь, крапивница, гипертензия и гипертермия. Частота ИР с последующими введениями уменьшалась (см. раздел 4.8). Отмеченные реакции были в основном обратимыми при снижении скорости или прерывании инфузии препарата Мабтера®, введением жаропонижающих, антигистаминных и – в отдельных случаях – кислорода, внутривенным введением хлорид натрия или бронходилататоров и глюкокортикоидов. Необходимо постоянное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердца, а также с сердечно-легочными нежелательными реакциями в анамнезе. В зависимости от степени тяжести ИР и объема необходимого вмешательства рекомендуется временное прерывание или отмена лечения препаратом Мабтера®. В большинстве случаев, когда симптомы будут полностью купированы, инфузию можно возобновить с уменьшением скорости на 50% (например, со 100 до 50 мг/ч).

Лекарственные средства для лечения реакций гиперчувствительности, например, эпинефрин (адреналин), антигистаминные препараты и ГКС, должны быть доступны в случае развития аллергической реакции на фоне введения препарата Мабтера®.

Данные по безопасности применения препарата Мабтера® у пациентов с умеренной сердечной недостаточностью (класс III по классификации NYHA) или тяжелым неконтролируемым сердечно-сосудистым заболеванием отсутствуют. У пациентов, получавших лечение препаратом Мабтера®, отмечались симптомы уже существующей ишемической болезни сердца, таких как стенокардия, а также фибрилляция и трепетание предсердий. Поэтому, до начала лечения препаратом Мабтера®, следует оценить риск развития сердечно-сосудистых осложнений как результата ИР у пациентов с заболеваниями сердца и с сердечно-легочными нежелательными реакциями в анамнезе, а также обеспечить постоянное наблюдение таких пациентов во время введения препарата. Поскольку на фоне введения препарата Мабтера® может развиваться гипотензия, следует воздержаться от приема гипотензивных препаратов в течение 12 часов до инфузии препарата Мабтера®.

ИР у пациентов, страдающих ГПА и МПА были сходны с реакциями пациентов с РА в клинических испытаниях и в постмаркетинговом периоде (см. раздел 4.8).

Нарушения со стороны сердца

Стенокардия, аритмии, такие как трепетание и фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность и/или инфаркт миокарда были отмечены у пациентов, получавших препарат Мабтера®. Поэтому пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе следует тщательно наблюдать (см. подраздел «Инфузионные реакции»).

Инфекции

На основе механизма действия препарата Мабтера® и того факта, что В-клетки играют важную роль в поддержании нормального иммунного ответа, у пациентов имеется повышенный риск развития инфекции при лечении препаратом Мабтера® (см. раздел 5.1). На фоне терапии препаратом Мабтера® могут развиваться тяжелые инфекции, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). Препарат Мабтера® не следует назначать пациентам с активными тяжелыми инфекциями (например, туберкулезом, сепсисом и оппортунистическими инфекциями, см. раздел 4.3) или пациентам со значительно ослабленным иммунитетом (например, с очень низким уровнем CD4 или CD8). Следует проявлять осторожность при рассмотрении вопроса об использовании препарата Мабтера® у пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе или с основными заболеваниями, которые могут способствовать развитию серьезных инфекций, например, гипогаммаглобулинемии (см. раздел 4.8). Рекомендуется определение уровня иммуноглобулинов до начала лечения препаратом Мабтера®.

Пациентов с признаками и симптомами инфекции на фоне лечения препаратом Мабтера®, следует незамедлительно обследовать и назначить соответствующее лечение. Прежде чем провести очередной курс лечения препаратом Мабтера®, необходимо оценить потенциальный риск инфекций.



8744 - 2018

Сообщалось об очень редких случаях фатальной прогрессирующей ПМЛ при использовании препарата Мабтера® для лечения РА и аутоиммунных заболеваний, включая системную красную волчанку (СКВ) и васкулит.

Гепатит В

У пациентов с РА, ГПА и МПА, получавших препарат Мабтера®, были отмечены случаи реактивации гепатита В, в том числе со смертельным исходом.

У всех пациентов до начала лечения препаратом Мабтера® следует проводить скрининговый анализ на вирус гепатита В (HBV). Как минимум это должно включать определение HBsAg и HBcAb. Они могут быть дополнены другими соответствующими маркерами согласно локальным руководствам. Пациенты с активным гепатитом В не должны получать лечение препаратом Мабтера®. Серопозитивные по гепатиту В пациенты (или HBsAg, или HBcAb) должны быть осмотрены специалистом по заболеваниям печени до начала лечения и подлежат мониторингу согласно локальным медицинским стандартам для предотвращения реактивации гепатита В.

Отсроченная нейтропения

Следует определять уровень нейтрофилов крови до начала каждого курса препарата Мабтера® и регулярно до 6 месяцев после прекращения лечения, а также при появлении признаков или симптомов инфекции (см. раздел 4.8).

Кожные реакции

Были зарегистрированы тяжелые реакции со стороны кожи, такие как токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона, некоторые со смертельным исходом (см. раздел 4.8). В таком случае следует отменить препарат и не возобновлять его прием.

Иммунизация

До начала терапии препаратом Мабтера® врачу следует определить прививочный статус пациента и соблюдать действующие руководства по иммунизации. Вакцинацию следует завершить не менее чем за 4 недели до первого введения препарата Мабтера®.

Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами после терапии препаратом Мабтера® не изучалась. Таким образом, вакцинация живыми вирусными вакцинами на фоне лечения препаратом Мабтера® или истощения количества периферических В-клеток не рекомендуется.

У пациентов, получающих лечение препаратом Мабтера®, можно применять инактивированные вакцины. Однако при применении последних может снижаться частота ответа на вакцинацию. В рандомизированном исследовании у пациентов с РА, получавших препарат Мабтера® и метотрексат, отмечали сопоставимую частоту ответа на вакцинацию сенсibiliзирующим антигеном столбняка (39% против 42%), сниженную частоту ответа на пневмококковую полисахаридную вакцину (43% против 82% по крайней мере к двум серотипам пневмококковых антител) и неоантиген гемоцианина лимфы улитки (KLH) (47% против 93%), при проведении вакцинации через 6 месяцев после введения препарата Мабтера® по сравнению с пациентами, получавшими только метотрексат. Если потребность в вакцинации неживыми вакцинами возникает во время лечения препаратом Мабтера® – ее следует завершить не менее чем за 4 недели до начала следующего курса лечения препаратом Мабтера®.

Из практики известно, что при повторном лечении РА препаратом Мабтера® в течение одного года количество пациентов с положительным титром антител к *S. pneumoniae*, вирусам гриппа, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы и столбнячного анатоксина было в целом аналогично количеству пациентов на начальной стадии лечения.

Одновременное/последовательное применение базисных противоревматических препаратов (БПРП), модифицирующих течение болезни при ревматоидном артрите

Одновременное применение препарата Мабтера® и противоревматических препаратов, кроме упомянутых в разделах, где описываются дозирование и применение при РА, не рекомендуется.

Данные клинических исследований слишком ограничены, чтобы на их основании можно было в полной мере оценить безопасность последовательного применения других БПРП, модифицирующих течение болезни (в том числе ингибиторов фактора некроза опухоли и других иммунобиологических

8744 - 2018

средств) после лечения препаратом Мабтера® (см. раздел 4.5). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что частота клинически значимых инфекций остается неизменной при применении таких лекарственных средств у пациентов, ранее получавших лечение препаратом Мабтера®, но таких пациентов необходимо постоянно наблюдать относительно признаков инфекций, если после терапии препаратом Мабтера® применяются иммунобиологические средства и/или БПРП, модифицирующие течение болезни.

Злокачественные новообразования

Иммуномодулирующие препараты могут повышать риск развития злокачественных новообразований. Учитывая ограниченный опыт применения препарата Мабтера® у пациентов с РА (см. раздел 4.8), имеющиеся данные не дают оснований говорить о повышенном риске злокачественных новообразований. Однако в настоящее время нельзя исключить риск развития солидных опухолей.

Вспомогательные вещества

В 10 мл флаконе препарата Мабтера® содержится 2.3 ммоль (или 52.6 мг) натрия и 11.5 ммоль (или 263,2 мг) натрия - во флаконе 50 мл, что эквивалентно 2,6% (для флакона 10 мл) и 13,2% (для флакона 50 мл) от рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы натрия для взрослого, равной 2 г.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

На данный момент данные о взаимодействии препарата Мабтера® с другими лекарственными средствами ограничены.

У пациентов с ХЛЛ одновременное назначение с препаратом Мабтера® не влияло на фармакокинетику флударабина и циклофосфамида. Также не отмечено явного влияния флударабина и циклофосфамида на фармакокинетику ритуксимаба.

Одновременное применение метотрексата у пациентов с РА не влияло на фармакокинетику препарата Мабтера®.

У пациентов с титрами человеческих антимышинных антител или человеческих антихимерических антител (ЧАМА/ЧАХА) могут возникать аллергические реакции или реакции гиперчувствительности при введении других моноклональных антител в целях диагностики или лечения.

238 пациентов с РА получали последовательную терапию с применением биологических БПРП, модифицирующих течение болезни после лечения препаратом Мабтера®. Частота случаев клинически значимых инфекций на фоне лечения препаратом Мабтера® у этих пациентов составила 6.01 на 100 пациенто-лет по сравнению с 4.97 на 100 пациенто-лет после лечения биологическими БПРП, модифицирующих течение болезни.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

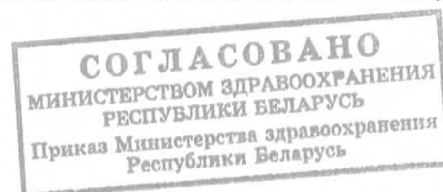
Контрацепция у мужчин и женщин

Учитывая длительность выведения ритуксимаба из организма пациентов с В-клеточным истощением, женщины репродуктивного возраста должны применять эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 12 месяцев после окончания терапии препаратом Мабтера®.

Беременность

Известно, что иммуноглобулины IgG проникают через плацентарный барьер.

Уровень В-лимфоцитов у новорожденных, матери которых получали лечение препаратом Мабтера®, в клинических исследованиях не изучался. У некоторых младенцев, матери которых получали лечение препаратом Мабтера® в период беременности, отмечалось преходящее снижение числа В-лимфоцитов и лимфоцитопения. Отсутствуют достаточные и контролируемые данные об исследованиях с участием беременных, хотя поступали сообщения о преходящем истощении пула В-клеток и



8744 - 2018

лимфопении у некоторых младенцев, матери которых получали ритуксимаб в период беременности. Схожие результаты были получены в доклинических исследованиях (см. раздел 5.4). Поэтому препарат Мабтера® не следует назначать беременным, если только возможная польза терапии не превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли ритуксимаб с грудным молоком. Учитывая, что иммуноглобулины класса IgG, циркулирующие в крови матери, выделяются с грудным молоком, а препарат Мабтера® был обнаружен в молоке кормящих самок обезьян, женщинам не следует кормить грудью в течение 12 месяцев после окончания лечения препаратом Мабтера®.

Фертильность

Доклинические исследования не выявили отрицательного воздействия ритуксимаба на функцию репродуктивных органов.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по влиянию препарата Мабтера® на способность к управлению и работу с машинами и механизмами не проводились, хотя фармакологическая активность и имеющаяся информация о нежелательных реакциях не позволяют предположить, что препарата Мабтера® не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность к управлению и работу с машинами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Информация по неходжкинской лимфоме и хроническому лимфолейкозу

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Мабтера® при терапии неходжкинской лимфомы и ХЛЛ основан на данных, полученных в клинических исследованиях и постмаркетинговом наблюдении. В данном случае пациенты получали либо монотерапию препаратом Мабтера® (как индукционную терапию или поддерживающую терапию после индукционной терапии) или в комбинации с химиотерапией.

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями у пациентов, получавших препарат Мабтера®, были ИР, развившиеся у большинства из них во время первой инфузии. Частота ИР существенно снижается при последующих введениях и составляет менее 1% после использования 8-й дозы препарата Мабтера®.

В ходе клинических испытаний отмечались инфекции (преимущественно бактериальные и вирусные) приблизительно у 30-55% пациентов с НХЛ и у 30-50% пациентов с ХЛЛ.

Наиболее часто сообщаемыми или наблюдаемыми серьезными нежелательными реакциями были:

- Инфузионные реакции (включая синдром высвобождения цитокинов, синдром лизиса опухоли), см. раздел 4.4;
- Инфекции, см. раздел 4.4;
- Реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, см. раздел 4.4.

Другие серьезные нежелательные лекарственные реакции включали реактивацию гепатита В и ПМЛ (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных лекарственных реакций, отмеченных при терапии препаратом Мабтера®, отдельно или в комбинации с химиотерапией, приведена в Таблице 1. В рамках каждой группы, выде-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8744 - 2018

ленной по частоте, нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности. Для описания частоты нежелательных реакций используют следующие категории: 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 ($< 1/10000$) и неизвестно (не подлежат оценке исходя из доступных данных).

Нежелательные лекарственные реакции, выявленные только во время постмаркетингового наблюдения и для которых частота не может быть определена, перечислены как «неизвестно».

Таблица 1. Нежелательные лекарственные реакции, выявленные в ходе клинических исследований или во время постмаркетингового наблюдения у пациентов с НХЛ и ХЛЛ, получавших монотерапию препаратом Мабтера®/поддерживающую терапию или в комбинации с химиотерапией.

Системно-органные классы	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Не известно
Инфекции и инвазии	бактериальные инфекции, вирусные инфекции, *бронхит	сепсис, *пневмония, *фебрильная лихорадка, *опоясывающий лишай, *инфекции дыхательных путей, грибковые инфекции, инфекции неизвестной этиологии, *острый бронхит *синусит, гепатит В ¹		тяжелая вирусная инфекция ² , пневмоцистная пневмония Йрковица	ПМЛ	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нейтропения, лейкопения, *фебрильная нейтропения, *тромбоцитопения	анемия, *панцитопения, *гранулоцитопения	нарушение свертываемости крови, апластическая anemia, гемолитическая anemia, лимфаденопатия		транзиторное повышение уровня IgM в сыворотке крови ³	отсроченная нейтропения ³
Нарушения со стороны иммунной системы	инфузионные реакции ⁴ , ангионевротический отек	гиперчувствительность		анафилаксия	синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов ⁴ , сыпороточная болезнь	острая инфузионная 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, гиперестезия, возбуждение, бессонница, вазодилатация, головокружение, беспокойство	извращение вкуса		периферическая нейропатия, паралич лицевого нерва ⁵	центральная нейропатия, потеря других видов чувствительности ⁵
Нарушения со стороны органа зрения		нарушение слезоотделения, конъюнктивит			тяжелая потеря зрения ⁵	
Нарушения со стороны органа слуха		звон в ушах, боль в ушах				потеря слуха ⁵

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8744 - 2018

и лабиринта						
Нарушения со стороны сердца		+инфаркт миокарда ^{4 и 6} , аритмия, +фибрилляция предсердий, тахикардия, +нарушения со стороны сердца	+левожелудочковая недостаточность, +суправентрикулярная тахикардия, +желудочковая тахикардия, +стенокардия, +ишемия миокарда, брадикардия	тяжелая патология сердца ^{4 и 6}	сердечная недостаточность ^{4 и 6}	
Нарушения со стороны сосудов		гипертензия, ортостатическая гипотония, гипотония			васкулит (преимущественно кожный), лейкоцитокластический васкулит	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		бронхоспазм ⁴ , заболевания дыхательной системы, боль в грудной клетке, одышка, усиление кашля, ринит	астма, облитерирующий бронхиолит, поражение легких, гипоксия	интерстициальные заболевания легких ⁷	дыхательная недостаточность ⁴	легочные инфильтраты
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота	рвота, диарея, боль в животе, дисфагия, стоматит, запор, диспепсия, анорексия, першение в горле	вздутие живота		желудочно-кишечное прободение ⁷	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	зуд, сыпь, +алопеция	крапивница, повышенное потоотделение, ночные приливы, +заболевания кожи			тяжелые буллезные кожные 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 шее, боли				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					почечная недостаточность ⁴	

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

8744 - 2018

Общие нарушения и реакции в месте введения	лихорадка, озноб, астения, головная боль	боль в области опухоли, приливы, недомогание, гриппоподобный синдром, +слабость, +тремор, +полиорганная недостаточность ⁴	боль в месте инфузии			
Лабораторные и инструментальные данные	снижение уровня IgG					

Для каждой нежелательной реакции ее частота рассчитана на основании реакций всех степеней тяжести (от легкой до тяжелой), за исключением нежелательных реакций, отмеченных знаком «+», где частота рассчитана на основании только тяжелых реакций (≥ 3 степени по Общим критериям токсичности Национального института рака). Здесь фигурируют только наиболее частые из наблюдавшихся реакций в клинических исследованиях.

¹включает в себя первичные инфекции и реактивацию; частота основана на применении схемы R-FC при рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ.

²см. ниже раздел инфекций.

³см. ниже раздел гематологических нежелательных реакций.

⁴см. ниже раздел инфузионных реакций. Отмечены редкие случаи со смертельным исходом.

⁵признаки и симптомы центральной нейропатии. Выявлялась в разное время на протяжении до нескольких месяцев после завершения терапии препаратом Мабтера®.

⁶отмечались преимущественно у пациентов с ранее перенесенными заболеваниями сердца и/или кардиотоксической химиотерапией, а также преимущественно ассоциированы с инфузионными реакциями.

⁷в том числе смертельные случаи.

Следующие термины были представлены как нежелательные явления в ходе клинических испытаний, однако, отмечались с аналогичной или более низкой частотой в группах препарата Мабтера® по сравнению с контрольными группами: гематотоксичность, нейтропеническая инфекция, инфекции мочевыводящих путей, сенсорные нарушения, гипертермия.

Во время клинических исследований более чем у 50% пациентов были зарегистрированы признаки и симптомы, указывающие на ИР, которые выявлялись преимущественно при первой инфузии, обычно в течение первых двух часов. Эти симптомы в большинстве случаев сочетали лихорадку, озноб и тремор. Другие симптомы включали гиперемию, ангионевротический отек, бронхоспазм, рвоту, тошноту, крапивницу/сыпь, повышенную утомляемость, головную боль, першение в горле, ринит, зуд, боль, тахикардию, гипертензию, гипотензию, одышку, диспепсию, астению и признаки синдрома лизиса опухоли. Тяжелые ИР (такие как бронхоспазм, артериальная гипотензия) развивались у 12% пациентов. В некоторых случаях сообщалось об инфаркте миокарда, фибрилляции предсердий, отеке легких и острой обратимой тромбоцитопении. Обострение уже существующих заболеваний сердца, таких как стенокардия или хроническая 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 отмечены с низкой или неизвестной частотой. Частота симптомов ИР существенно снижалась при последующих инфузиях и составила <1% пациентов во время 8-го цикла лечения, в состав которого входило лечение препаратом Мабтера®.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

Препарат Мабтера® вызывает В-клеточное истощение примерно у 70-80% пациентов, но только у меньшей части пациентов применение препарата сопровождалось снижением уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови.

О случаях локализованной кандидозной инфекции, а также о *Herpes zoster* сообщалось с более высокой частотой в группах пациентов, которые в ходе рандомизированных исследований получали препарат Мабтера®. Тяжелые инфекции развились примерно у 4% пациентов, получавших препарат Мабтера® в виде монотерапии. Более высокая частота инфекций в целом, в том числе инфекции 3-й или 4-й степени тяжести, отмечена на фоне поддерживающей терапии препаратом Мабтера® на протяжении 2 лет по сравнению с группой наблюдения. Не отмечено кумулятивной токсичности относительно инфекций, зарегистрированных после 2-летнего периода лечения. Кроме того, при лечении препаратом Мабтера® сообщалось о дебюте, реактивации или обострении серьезных вирусных инфекций, в

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8744 - 2018

некоторых случаях с летальным исходом. Большинство пациентов получали препарат Мабтера® в комбинации с химиотерапией или в рамках программы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Примерами являются серьезные вирусные инфекции, вызванные вирусами герпеса (цитомегаловирус, вирус ветряной оспы и вирус простого герпеса), вирус Джона Канингема (JC) (прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)) и вирус гепатита С. Случаи ПМЛ с летальным исходом, возникшие после прогрессирования заболевания и повторного лечения, также отмечались во время клинических исследований. Сообщалось о случаях реактивации гепатита В, большинство из которых выявлено у пациентов, получавших препарат Мабтера® в комбинации с цитотоксической химиотерапией. У пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ частота вирусного гепатита В 3-4-й степени (реактивация и дебют) составляла 2% при лечении по схеме R-FC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид) по сравнению с 0% при лечении по схеме FC (флударабин, циклофосфамид). Прогрессирование саркомы Капоши отмечалось у пациентов с уже существующей саркомой Капоши, получавших ритуксимаб. Указанные случаи выявлялись при применении препарата по незарегистрированным показаниям, а большинство пациентов были ВИЧ-положительными.

Гематологические нежелательные реакции

В клинических исследованиях использования препарата Мабтера® в режиме монотерапии в течение 4 недель, отклонения в анализах крови были выявлены у меньшего количества пациентов, характеризовались легкой степенью и носили обратимый характер. Тяжелая (3-4-я степень) нейтропения возникала у 4.2% пациентов, анемия – у 1.1%, а тромбоцитопения – у 1.7%. Во время поддерживающего лечения препаратом Мабтера® продолжительностью до 2 лет о лейкопении (5% против 2%, 3-4-я степень) и нейтропии (10% против 4%, 3-4-я степень) сообщалось чаще, чем в группе наблюдения. Частота тромбоцитопении была низкой (<1%, 3-4-я степень) и не отличалась между группами лечения. В исследованиях по применению препарата Мабтера® в комбинации с химиотерапией лейкопении 3-4-й степени (R-CHOP 88% по сравнению с CHOP 79%, R-FC 23% по сравнению с FC 12%), нейтропии (R-CVP 24% по сравнению с CVP 14%, R-CHOP 97% по сравнению с CHOP 88%, R-FC 30% по сравнению с FC 19% при ранее нелеченом ХЛЛ), панцитопении (R-FC 3% по сравнению с FC 1% при ранее нелеченом ХЛЛ) обычно отмечались с более высокой частотой по сравнению с применением только химиотерапии. Однако более высокая частота нейтропии у пациентов, получавших лечение препаратом Мабтера® с химиотерапией, не ассоциировалась с более высокой частотой развития инфекций и паразитарных заболеваний по сравнению с пациентами, которые получали только химиотерапию. В исследованиях у пациентов с ранее нелеченым и рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ установили, что у 25% пациентов, получавших R-FC нейтропения была длительной (определена как уровень нейтрофилов $<1 \times 10^9/\text{л}$ между 24 и 42 днем после введения последней дозы) или отсроченной (определена как уровень нейтрофилов $<1 \times 10^9/\text{л}$ спустя 42 дня после введения последней дозы у пациентов, не имевших длительной нейтропии или с нормализацией к 42 дню) после лечения препаратом Мабтера® плюс FC. Различий в частоте развития анемии не выявлено, а нейтропения в группе пациентов, получавших препарат Мабтера® вместе с химиотерапией, не был продолжительной. Сообщалось об отдельных случаях поздней нейтропии, которая развивалась более чем через 4 недели после последней инфузии препарата Мабтера®. В исследовании препарата в качестве терапии первой линии при ХЛЛ у пациентов со стадией С по Бине [Binet] большая частота нежелательных реакций выявлена в группе лечения по схеме R-FC, чем в группе лечения по схеме FC (R-FC 83% против FC 71%). В исследовании при рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ, тромбоцитопения 3-4-й степени отмечена у 11% пациентов в группе лечения по схеме R-FC по сравнению с 9% пациентов в группе FC.

В исследованиях препарата Мабтера® с участием пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема выявлялось транзиторное повышение уровня IgM в сыворотке крови после начала лечения, что может сопровождаться повышением вязкости крови и соответствующими симптомами. Транзиторное повышение уровня IgM обычно возвращалось как минимум к первоначальному уровню в течение 4 месяцев.

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

О реакциях со стороны сердечно-сосудистой системы во время клинических исследований монотерапии препаратом Мабтера® сообщалось у 18.8% пациентов, при этом зачастую в сообщениях упоминалось о явлениях артериальной гипотензии и гипертензии. Во время инфузий отмечались аритмии 3-й или 4-й степени (в том числе желудочковая и наджелудочковая тахикардия) и стенокардия. На фоне поддерживающего лечения частота нарушений сердечной деятельности 3-4-й степени была сопоста-

8744 - 2018

вима у пациентов, получавших препарат Мабтера® и в группе наблюдения. О нарушениях сердечной деятельности как о серьезных нежелательных явлениях (включая фибрилляцию предсердий, инфаркт миокарда, левожелудочковую недостаточность, ишемию миокарда) сообщалось в 3% случаев применения препарата Мабтера® по сравнению с частотой <1% в группе наблюдения. В исследованиях применения препарата Мабтера® в комбинации с химиотерапией частота аритмии 3-й и 4-й степени, преимущественно наджелудочковой, например, тахикардии и фибрилляции/трепетания предсердий, была выше в группе лечения по схеме R-CHOP (14 пациентов, 6.9%) по сравнению с группой лечения по схеме CHOP (3 пациента, 1.5%). Эти аритмии развивались либо во время инфузии препарата Мабтера®, либо ассоциировались с провоцирующими состояниями, такими как лихорадка, инфекция, острый инфаркт миокарда или уже существующие заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Различий между группами лечения по схемам R-CHOP и CHOP по частоте проявлений нарушений сердечной деятельности 3-й и 4-й степени, в том числе сердечной недостаточности, заболеваний миокарда и проявлений ишемической болезни сердца, не отмечалось. При ХЛЛ общая частота нарушений сердечной деятельности 3-й или 4-й степени была низкой как в исследовании препарата в качестве первой линии лечения (4% для схемы лечения R-FC, 3% для схемы лечения FC), так и в исследовании при рецидивирующем/рефрактерном заболевании (4% для схемы лечения R-FC, 4% для схемы лечения FC).

Органы дыхания

Сообщалось о случаях интерстициальных заболеваний легких, иногда с летальным исходом.

Неврологические нарушения

Во время лечения (индукционная фаза, включающая R-CHOP максимум на 8 циклов) по схеме R-CHOP у 4 пациентов (2%) с факторами риска со стороны сердечно-сосудистой системы, при проведении первого цикла развились острые нарушения мозгового кровообращения тромбозомболического генеза. Различий между группами лечения по частоте других тромбозомболических явлений не было. Для сравнения, у 3 пациентов (1.5%) в группе лечения по схеме CHOP отмечались цереброваскулярные нарушения, развившиеся в период последующего наблюдения. При ХЛЛ общая частота нарушений со стороны нервной системы 3-й или 4-й степени была низкой, как в исследовании первой линии (4% для схемы лечения R-FC, 4% для схемы лечения FC), так и в исследованиях рецидивирующего/рефрактерного течения заболевания (3% для схемы лечения R-FC, 3% для схемы лечения FC). Сообщалось о синдроме задней обратимой энцефалопатии/обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СЗОЭ/СОЗЛ). Признаки и симптомы включали зрительные нарушения, головную боль, судороги и психические нарушения с гипертензией или без нее. Диагноз СЗОЭ/СОЗЛ требует подтверждения с помощью томографии головного мозга. В случаях, о которых сообщалось, имели место определенные факторы риска развития СЗОЭ/СОЗЛ, в том числе основное заболевание пациента, гипертензия, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Желудочно-кишечные нарушения

В некоторых случаях у пациентов, получавших препарат Мабтера® по поводу НХЛ, отмечалась перфорация желудочно-кишечного тракта. В большинстве таких случаев препарат Мабтера® назначался вместе с химиотерапией.

Уровни IgG

В клинических исследованиях по оценке поддерживающего лечения препаратом Мабтера® при рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфоме медиана уровней IgG располагалась под нижней границей нормального значения (<7 г/л) после индукционного лечения как в группе наблюдения, так и в группе лечения препаратом Мабтера®. В группе наблюдения медиана уровня IgG в дальнейшем увеличилась, достигнув значения выше нормального, но осталась неизменной в группе лечения препаратом Мабтера®. Доля пациентов с уровнями IgG ниже границы нормального значения составила около 60% в группе препарата Мабтера® в течение 2 лет лечения, тогда как в группе наблюдения отмечено ее уменьшение (36% после 2 лет).

По данным спонтанных сообщений и литературных источников имели место редкие случаи гипогаммаглобулинемии у детей, получавших препарат Мабтера®, некоторые случаи были тяжелыми и требовали длительной заместительной терапии иммуноглобулинами. Последствия длительного истощения В-клеток у детей неизвестны.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8744 - 2018

О токсическом эпидермальном некрозе (синдром Лайелла) и синдроме Стивенса-Джонсона, некоторые из них со смертельным исходом, сообщалось очень редко.

Субпопуляции пациентов – монотерапия препаратом Мабтера®

Пациенты пожилого возраста (>65 лет): частота нежелательных реакций всех степеней тяжести и нежелательных реакций 3-4-й степени у пациентов пожилого возраста была близка к таковой у более молодых пациентов (<65 лет).

Высокая опухолевая нагрузка

У пациентов с высокой опухолевой нагрузкой частота нежелательных реакций 3-4-й степени была выше по сравнению с пациентами без нее (25.6% против 15.4%). Частота нежелательных реакций всех степеней тяжести была сходной в обеих группах пациентов.

Повторная терапия

Удельный вес нежелательных реакций, о которых сообщалось при повторном лечении препаратом Мабтера®, был близок к удельному весу нежелательных реакций во время первичного лечения (нежелательные реакции всех степеней и 3-4-й степени).

Субпопуляции пациентов – комбинированная терапия препаратом Мабтера®

Пациенты пожилого возраста (>65 лет)

Частота нежелательных явлений 3-4-й степени со стороны крови и лимфатической системы при ранее нелеченом или рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ была выше у пациентов пожилого возраста по сравнению с пациентами в возрасте <65 лет.

Опыт применения при лечении ревматоидного артрита

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Мабтера® при терапии РА основывается на данных, полученных в клинических исследованиях и в период постмаркетингового наблюдения.

Профиль безопасности препарата Мабтера® у пациентов с РА со средним и тяжелым течением приведен в следующих разделах. В рамках клинических испытаний более 3100 пациентов получили не менее одного курса лечения с последующим наблюдением в течение 6 месяцев и до 5 лет; около 2400 пациентов получили два или более курса лечения, из которых более 1000 пациентов прошли 5 или более курсов. Данные по безопасности, собранные в ходе постмаркетингового наблюдения ожидаемо отражают данные, полученные в клинических испытаниях препарата Мабтера® (см. раздел 4.4).

Пациенты получали 2×1000 мг препарата Мабтера® с интервалом в две недели в комбинации с метотрексатом (10-25 мг/неделю). Инфузии препарата Мабтера® применяли после внутривенного введения 100 мг метилпреднизолона; кроме того, пациенты получали преднизон перорально в течение 15 дней.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены в Таблице 2. Для описания частоты нежелательных реакций используют следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$). В рамках каждой группы, выделенной по частоте, нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме препарата Мабтера® являлись ИР. В клинических испытаниях частота ИР после первого введения составила 23%, частота инфузионных реакций уменьшалась с каждой последующей инфузией. Серьезные ИР отмечались нечасто (0.5% пациентов) и, преимущественно, наблюдались во время начального курса. В дополнение к нежелательным реакциям, отмеченным в клинических испытаниях РА для ритуксимаба, в период постмаркетингового наблюдения были отмечены случаи ПМЛ (см. раздел 4.4) и реакции, напоминающие сывороточную болезнь.

Таблица 2. Перечень нежелательных реакций, отмеченных в клинических исследованиях или во время постмаркетингового наблюдения у пациентов с ревматоидным артритом, получавших препарат Мабтера®.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Системно-органные классы	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Инфекции и инвазии	инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевых путей	бронхит, синусит, гастроэнтерит, дерматофития стоп			ПМЛ, реактивация гепатита В
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		нейтропения ¹		поздняя нейтропения ²	реакции, напоминающие сывороточную болезнь
Нарушения со стороны сердца				стенокардия, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда	трепетание предсердий
Нарушения со стороны иммунной системы	³ инфузионные реакции (гипертензия, сыпь, гипертермия, зуд, крапивница, першение в горле, приливы, гипотензия, ринит, озноб, тахикардия, слабость, боль в ротоглотке, периферический отек, эритема)		³ инфузионные реакции (генерализованный отек, бронхоспазм, одышка, отек гортани, отек Квинке, генерализованный зуд, анафилактический шок, анафилактоидные реакции)		
Общие нарушения и реакции в месте введения					
Нарушения метаболизма и питания		гиперхолестеринемия			
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	парестезия, головная боль, головокружение, люмбаго, ишалгия			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		алопеция			токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона ⁵
Психические нарушения		депрессия, тревога			
Желудочно-кишечные нарушения		диспепсия, диарея, ГЭРБ, язвенный стоматит, боль в верхней части живота			
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		боль в суставах, скелетно-мышечные боли, остеоартрит, бурсит			
Лабораторные и инструментальные данные	снижение уровня IgM ⁴	снижение уровня IgG ⁴			

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

¹Частота определена по лабораторным показателям, собранным в рамках регулярного лабораторного мониторинга в клинических испытаниях.

²Частота определена по данным постмаркетингового периода.

³Реакции, развившиеся в течение 24 часов от начала инфузии. См. инфузионные реакции ниже. ИР могут возникать в результате гиперчувствительности и/или механизма действия.

⁴Включает наблюдения, собранные в рамках регулярного лабораторного мониторинга.

⁵Включает случаи со смертельным исходом

Многократные курсы лечения

8744 - 2018

Профиль нежелательных реакций при проведении многократных курсов лечения близок к профилю после проведения первого курса лечения. Частота всех нежелательных реакций после первого курса лечения препаратом Мабтера® была самой высокой на протяжении первых 6 месяцев и затем уменьшалась. Чаще всего выявлялись ИР (в основном во время первого курса лечения), обострение РА и инфекции, которые чаще возникали в течение первых 6 месяцев лечения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

Наиболее частыми нежелательными реакциями после введения препарата Мабтера® в ходе клинических исследований были ИР (см. Таблицу 2). Из 3189 пациентов, получавших лечение препаратом Мабтера®, у 1135 (36%) развилась, по крайней мере, одна ИР, при этом у 733 из 3189 (23%) пациентов ИР развивалась после первой инфузии 1-го курса лечения препаратом Мабтера®. Частота ИР снижается при последующих инфузиях. В клинических исследованиях серьезные ИР возникали менее чем у 1% (17 из 3189) пациентов. Не отмечалось ИР 4-й степени, согласно общим токсикологическим критериям (СТС), и случаев смерти в результате ИР.

Доля реакций 3-й степени, а также ИР, приведших к прекращению терапии, снижалась с каждым последующим курсом, и, начиная с 3 курса, такие реакции наблюдались редко. Премедикация с помощью внутривенного введения глюкокортикостероидов значительно уменьшала частоту и тяжесть ИР (см. разделы 4.2 и 4.4). Во время постмаркетингового применения препарата Мабтера® сообщалось о тяжелых ИР с летальным исходом.

В исследовании по оценке безопасности инфузии препарата Мабтера® с более высокой скоростью у пациентов с РА, пациенты с умеренной и тяжелой степенью активности, у которых не наблюдались серьезные ИР на протяжении или в течение 24 часов первого введения, получали внутривенную инфузию препарата Мабтера® в течение 2-х часов. Пациенты с серьезными ИР в анамнезе на терапию РА биологическими препаратами были исключены из набора. Частота, типы и тяжесть ИР соответствовали имеющимся данным. Серьезные ИР выявлены не были.

Инфекции

Общая частота инфекций составила около 94 на 100 пациенто-лет у пациентов, получавших лечение препаратом Мабтера®. Превалировали инфекции легкой и умеренной степени тяжести, главным образом инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей. Частота тяжелых инфекций или инфекций, требовавших внутривенного введения антибиотиков составила около 4 на 100 пациенто-лет. Существенного повышения частоты серьезных инфекций после многократных курсов лечения препаратом Мабтера® отмечено не было. Об инфекциях нижних дыхательных путей (в том числе пневмонии) сообщалось в ходе клинических исследований с одинаковой частотой как в группах лечения препаратом Мабтера®, так и в контрольных группах.

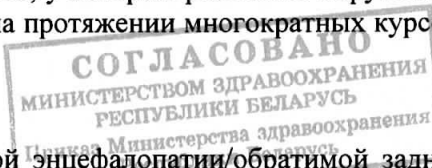
Зарегистрированы случаи ПМЛ с летальным исходом после применения препарата Мабтера® для лечения аутоиммунных заболеваний. Сюда относятся РА и аутоиммунные заболевания с назначением препарата по незарегистрированным показаниям, системная красная волчанка и васкулит. Зарегистрированы случаи реактивации гепатита В у пациентов с НХЛ, получавших ритуксимаб в комбинации с цитотоксической химиотерапией (см. «Неходжкинская лимфома»). О случаях реактивации гепатита В у пациентов с РА, которые получали лечение препаратом Мабтера®, сообщалось очень редко (см. в разделе 4.4).

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

О серьезных явлениях со стороны сердечно-сосудистой системы сообщалось с частотой 1.3 на 100 пациенто-лет при лечении препаратом Мабтера®, по сравнению с 1.3 на 100 пациенто-лет при назначении плацебо. Увеличения числа пациентов, у которых развились нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (все или серьезные), на протяжении многократных курсов лечения зафиксировано не было.

Неврологические нарушения

Сообщалось о синдроме задней обратимой энцефалопатии/обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СЗОЭ/СОЗЛ). Признаки и симптомы включали зрительные нарушения, головную боль, судороги и психические нарушения с гипертензией или без нее. Диагноз СЗОЭ/СОЗЛ требует подтверждения с помощью томографии головного мозга. В отрепортированных случаях имели место определенные



8766-2018

факторы риска развития СЗОЭ/СОЗЛ, в том числе основное заболевание пациента, гипертензия, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Нейтропения

При терапии препаратом Мабтера® наблюдались случаи нейтропении, большинство из которых были преходящими и легкими или средней тяжести. Нейтропения может наступить через несколько месяцев после введения препарата Мабтера® (см. в разделе 4.4).

В плацебо-контролируемых периодах клинических испытаний у 0.94% (13/1382) пациентов, получавших ритуксимаб, и 0.27% (2/731) пациентов из группы плацебо развилась тяжелая нейтропения. В постмаркетинговом периоде случаи нейтропении, в том числе поздней тяжелой, а также стойкой нейтропении отмечались редко, некоторые из них сопровождались смертельными инфекциями.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень редко сообщалось о токсическом эпидермальном некрозе (синдром Лайелла) и синдроме Стивенса-Джонсона, некоторые из них со смертельным исходом.

Нарушения лабораторных показателей

Гипогаммаглобулинемия (уровень IgG или IgM ниже нормы) наблюдалась у пациентов с РА, получавших препарат Мабтера®. Снижение уровня IgG или IgM не сопровождалось повышением частоты всех инфекций или серьезных инфекций (см. в разделе 4.4).

По данным спонтанных сообщений и литературных источников описаны редкие случаи спонтанной гипогаммаглобулинемии у детей, получавших препарат Мабтера®, некоторые случаи были тяжелыми и требовали длительной заместительной терапии иммуноглобулинами. Последствия длительного истощения В-клеток у детей неизвестны.

Применение при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите

Индукция ремиссии

В клиническом исследовании для индукции ремиссии ГПА и МПА, 99 пациентов получали лечение препаратом Мабтера® (375 мг/м², один раз в неделю в течение 4 недель) и глюкокортикоидами (см. раздел 5.1).

В Таблице 3 перечислены все нежелательные лекарственные реакции с частотой $\geq 5\%$ в группе препарата Мабтера® и с более высокой частотой, чем в группе сравнения.

Таблица 3. Нежелательные лекарственные реакции с частотой $\geq 5\%$ на протяжении 6 месяцев применения препарата Мабтера® для индукции ремиссии ГПА и МПА, и с более высокой частотой, чем в группе сравнения.

Системно-органные классы Нежелательное явление	Ритуксимаб (n=99)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Тромбоцитопения	7%
Желудочно-кишечные нарушения	
Диарея	18%
Диспепсия	6%
Запор	5%
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Периферический отек	16%
Нарушения со стороны иммунной системы	
Синдром высвобождения цитокинов	5%
Инфекции и инвазии	
Инфекция мочевых путей	7%
Бронхит	5%
Herpes zoster	5%
Назофарингит	5%
Лабораторные и инструментальные данные	
Снижение гемоглобина	6%
Нарушения метаболизма и питания	

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8744 - 2018

Гиперкалиемия	5%
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Мышечные спазмы	18%
Артралгия	15%
Боль в спине	10%
Мышечная слабость	5%
Мышечно-скелетные боли	5%
Боль в конечностях	5%
Нарушения со стороны нервной системы	
Головокружение	10%
Тремор	10%
Психические нарушения	
Бессонница	14%
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель	12%
Одышка	11%
Носовое кровотечение	11%
Заложенность носа	6%
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Акне	7%
Нарушения со стороны сосудов	
Гипертензия	12%
Гиперемия лица	5%

Поддерживающая терапия

В рамках другого клинического исследования в целом 57 пациентов с тяжелой и активной формой ГПА и МПА, находящихся в ремиссии, получали лечение препаратом Мабтера® с целью поддержания ремиссии (см. раздел 5.1).

Таблица 4 Нежелательные лекарственные реакции, которые наблюдались у ≥ 5 % пациентов, получавших препарат Мабтера® в качестве поддерживающей терапии при ГПА и МПА, и частота развития которых была выше, чем в группе препарата сравнения

Системно-органный класс Нежелательная лекарственная реакция ¹	Ритуксимаб (n = 57)
Инфекции и инвазии	
Бронхит	14 %
Ринит	5 %
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Гипертермия	9 %
Гриппоподобное заболевание	5 %
Периферический отек	5 %
Желудочно-кишечные нарушения	
Диарея	7 %
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Одышка	9 %
Травмы, отравления и осложнения процедур	
Инфузионные реакции ²	12 %
¹ Явления считались нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) только после проведения их тщательной оценки и в тех случаях, когда причинно-следственная связь между применением лекарственного препарата и развитием нежелательного явления была, по крайней мере, обоснованно возможной. ² Подробная информация об инфузионных реакциях представлена в разделе с описанием отдельных нежелательных лекарственных реакций.	

8744 - 2018

Общий профиль безопасности согласовывался с хорошо охарактеризованным профилем безопасности препарата Мабтера® для зарегистрированных аутоиммунных показаний, включая ГПА/МПА. В целом, у 4 % пациентов в группе, получавшей препарат Мабтера®, развились нежелательные явления, которые привели к досрочному прекращению лечения. Большинство нежелательных явлений, которые наблюдались у пациентов в группе, получавшей препарат Мабтера®, имели легкую или среднюю степень выраженности. Какие-либо нежелательные явления со смертельным исходом у пациентов из группы, получавшей препарат Мабтера®, отсутствовали.

К наиболее часто сообщаемым явлениям, которые считались нежелательными лекарственными реакциями, относились инфузионные реакции и инфекции.

Долгосрочное последующее наблюдение (ГПА/МПА Исследование 3)

В рамках долгосрочного наблюдательного исследования безопасности 97 пациентов с ГПА/МПА получали лечение препаратом Мабтера® (в среднем 8 инфузий [диапазон: 1–28]) в течение периода до 4 лет в соответствии со стандартной практикой и по усмотрению их лечащего врача. Общий профиль безопасности согласовывался с хорошо охарактеризованным профилем безопасности препарата Мабтера® при РА и ГПА/МПА, при этом о каких-либо новых нежелательных лекарственных реакциях не сообщалось.

Описание отдельных нежелательных реакций



Инфузионные реакции

В клинических исследованиях по индукции ремиссии с тяжелым активным ГПА и МПА инфузионные реакции (ИР) определены как любые нежелательные явления, возникшие в течение 24 часов после инфузии, и должны быть расценены исследователями как связанные с инфузией при оценке выборки. Из 99 пациентов, получавших препарат Мабтера®, у 12% проявилась, по меньшей мере, одна ИР. По общим токсикологическим критериям (СТС) все ИР были 1 или 2 степени. Самыми распространенными ИР были синдром высвобождения цитокинов, покраснение лица, першение в горле и тремор. Препарат Мабтера® назначали в сочетании с внутривенным введением глюкокортикоидов, которые, возможно, снижают частоту и степень тяжести этих реакций.

В клиническом исследовании, направленном на изучение поддерживающей терапии, у 7/57 (12 %) пациентов из группы, получавшей препарат Мабтера®, развилась, по крайней мере, одна инфузионная реакция. Частота развития симптомов инфузионной реакции была наибольшей во время или после первой инфузии (9 %) и снизилась при последующих инфузиях (< 4 %). Все симптомы инфузионной реакции носили легкую или среднюю степень выраженности, при этом большинство из них относились к системно-органным классам (СОК) «Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения» и «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей».

Инфекции

В клиническом исследовании по индукции ремиссии, в которое вошли 99 пациентов, получавших препарат Мабтера®, общий уровень инфекций составил примерно 237 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 197-285) по истечении промежутка времени в 6 месяцев, взятым в качестве первичной конечной точки. Преимущественно отмечались инфекции верхних дыхательных путей, *Herpes zoster* и инфекции мочевыводящих путей от легкой до умеренной степени тяжести. Частота серьезных инфекций составила примерно 25 на 100 пациенто-лет. Наиболее часто сообщаемой серьезной инфекцией в группе препарата Мабтера® была пневмония, частота которой составила 4%.

В клиническом исследовании, направленном на изучение поддерживающей терапии, у 30/57 (53 %) пациентов из группы, получавшей препарат Мабтера®, развились инфекции. Частота развития инфекций всех степеней тяжести была схожей между группами лечения. Инфекции преимущественно носили легкую или среднюю степень выраженности. К наиболее часто сообщаемым инфекциям в группе пациентов, получавших препарат Мабтера®, относились инфекции верхних дыхательных путей, гастроэнтерит, инфекции мочевыводящих путей и опоясывающий лишай. Частота развития серьезных инфекций была схожей между группами лечения (приблизительно 12 %). Наиболее часто сообщаемой серьезной инфекцией в группе пациентов, получавших препарат Мабтера®, являлся бронхит легкой или средней степени выраженности.

8744 - 2018

Злокачественные новообразования

В клиническом исследовании по индукции ремиссии частота злокачественных новообразований у пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом, получавших препарат Мабтера® в клиническом исследовании, составила 2.00 на 100 пациенто-лет на дату завершения исследования (дата завершения периода наблюдения последнего пациента). Исходя из стандартизированных соотношений частоты, частота злокачественных опухолей была сходной с сообщавшейся ранее таковой у пациентов с ANCA-ассоциированным васкулитом.

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

В клиническом исследовании по индукции ремиссии реакции со стороны сердечно-сосудистой системы отмечались с частотой примерно 273 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 149-470) по истечении промежутка времени, взятого в качестве первичной конечной точки, в 6 месяцев. Частота развития тяжелых сердечно-сосудистых реакций составила 2.1 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 3-15). Наиболее часто выявлялись: тахикардия (4%) и фибрилляции предсердий (3%) (см. раздел 4.4).

Неврологические нарушения

Сообщалось о синдроме задней обратимой энцефалопатии/обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СЗОЭ/СОЗЛ). Признаки и симптомы включали зрительные нарушения, головную боль, судороги и психические нарушения с гипертензией или без нее. Диагноз СЗОЭ/СОЗЛ требует подтверждения с помощью томографии головного мозга. В отрепортированных случаях имели место определенные факторы риска развития СЗОЭ/СОЗЛ, в том числе основное заболевание пациента, гипертензия, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Реактивация гепатита В

Незначительное количество случаев реактивации гепатита В, в том числе со смертельным исходом, были зарегистрировано у пациентов, страдающих ГПА и МПА, получавших препарат Мабтера® в постмаркетинговом периоде

Гипогаммаглобулинемия

У пациентов, страдающих ГПА и МПА, получавших препарат Мабтера®, отмечалась гипогаммаглобулинемия (IgA, IgG или IgM ниже нормы). Частота общих инфекций и серьезных инфекций не увеличивалась после развития низкого уровня IgA, IgG или IgM.

В клиническом исследовании, направленном на изучение индуцирования ремиссии, спустя 6 месяцев в группе, получавшей препарат Мабтера®, у 27 %, 58 % и 51 % пациентов с нормальными уровнями иммуноглобулинов в исходный момент времени отмечались низкие уровни IgA, IgG и IgM соответственно по сравнению с 25 %, 50 % и 46 % пациентов в группе, получавшей циклофосфамид.

В ходе проведения клинического исследования, направленного на изучение поддерживающей терапии, между двумя группами лечения не наблюдались какие-либо клинически значимые отличия или снижения общего уровня иммуноглобулинов, уровней IgG, IgM или IgA.

Нейтропения

В клиническом исследовании по индукции ремиссии у 24% пациентов в группе препарата Мабтера® (один курс) и у 23% пациентов в группе циклофосфамида развилась нейтропения 3-й или более высокой степени согласно общим токсикологическим критериям (СТС). Нейтропения не ассоциировалась с увеличением серьезных инфекций у пациентов, получавших препарат Мабтера®.

В клиническом исследовании, направленном на изучение поддерживающей терапии, частота случаев развития нейтропии любой степени тяжести составляла 0 % в группе пациентов, получавших лечение препаратом Мабтера®, по сравнению с 5 % в группе пациентов, получавших лечение азатиоприном.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко сообщалось о токсическом эпидермальном некрозе (синдром Лайелла) и синдроме Стивенса-Джонсона, некоторые из них со смертельным исходом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8744 - 2018

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл.почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

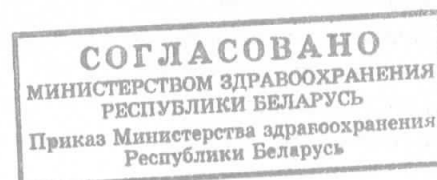
Доступны лишь ограниченные данные клинических исследований по применению более высоких, чем одобренных, доз при внутривенном введении препарата Мабтера®. На сегодняшний день максимальная доза препарата Мабтера® при ее внутривенном введении, которая протестирована в исследовании при повышении дозы у пациентов с ХЛЛ, составила 5000 мг (2250 мг/м²). Каких-либо дополнительных сигналов по безопасности получено не было.

В случае передозировки инфузию следует немедленно прекратить и обеспечить тщательный контроль состояния пациента.

Сообщалось о пяти случаях передозировки ритуксимаба при постмаркетинговом применении. В трех случаях о нежелательных явлениях не сообщалось. В двух случаях отмечены нежелательные явления в виде гриппоподобных симптомов при дозе ритуксимаба 1.8 г и дыхательной недостаточности с летальным исходом при дозе ритуксимаба 2 г.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства



Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства, моноклональные антитела.
Код АТХ: L01XC02

5.1.1. Механизм действия

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.

CD20 определяется как на нормальных, так и на злокачественных В клетках, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, пре-В-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей. После связывания с антителом этот антиген 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 антителами.

Fab-фрагмент антитела ритуксимаба связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах, а Fc – фрагмент инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность, обусловленную связыванием C1q, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, являющуюся связующим звеном одного или более Fcγ-рецепторов на поверхности гранулоцитов, макрофагов и естественных клеток-киллеров. Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и индуцирует гибель клеток посредством апоптоза.

8744 - 2018

5.1.2. Фармакодинамические эффекты

Количество В-клеток в периферической крови после введения первой дозы препарата Мабтера® снижалось ниже нормы и начинало восстанавливаться у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями через 6 месяцев, достигая нормальных значений в течение 12 месяцев после завершения терапии, у отдельных пациентов этот период может занимать больше времени (среднее время восстановления после завершения терапии достигало 23 месяцев). Непосредственно снижение количества В-клеток в периферической крови наблюдалось после введения двух инфузий препарата Мабтера® 1000 мг с интервалом 14 дней у пациентов с РА. Количество периферических В-клеток начинало возрастать с 24 недель с признаками восстановления у большинства пациентов к 40 неделям при назначении монотерапии препаратом Мабтера® или в комбинации с метотрексатом. У незначительного числа пациентов отмечался продолжительный период снижения уровня В-клеток в периферической крови длительностью до 2 лет и более от даты последнего применения препарата Мабтера®. У пациентов, страдающих ГПА или МПА количество В-клеток в периферической крови снижалось до <10 клеток/мкл после двух инфузий ритуксимаба 375 мг/м² в неделю с сохранением уровня до 6 месяцев у большинства пациентов. У большинства пациентов (81%) отмечались признаки возвращения к норме количества В-клеток до уровня >10 клеток/мкл в течение 12 месяцев, за 18 месяцев число таких пациентов выросло до 87%.

5.1.3. Клиническая эффективность и безопасность

Клинические исследования при неходжкинской лимфоме и хроническом лимфолейкозе

Фолликулярная лимфома

Монотерапия

Начальная терапия – 1 доза в неделю в течение 4 недель

В базовом исследовании 166 пациентов с рецидивирующей или химиоустойчивой В-клеточной НХЛ низкой степени злокачественности или фолликулярной получали препарат Мабтера® в дозе 375 мг/м² в виде 4 внутривенных инфузий 1 раз в неделю. Суммарная эффективность терапии (СЭТ) в популяции, принимавшей препарат по клиническим показаниям, составила 48% (доверительный интервал 95% ДИ: 41%-56%), полный ответ (ПО) – 6%, частичный ответ (ЧО) – 42%. Предполагаемая медиана времени до прогрессирования заболевания (ВДП) у пациентов, ответивших на лечение, составила 13 месяцев. В анализе подгрупп СЭТ у пациентов с гистологическими подтипами опухоли В, С и D (классификация IWF) была выше, чем с подтипом А (58% и 12%, соответственно), выше у пациентов с диаметром опухолевого очага менее 5 см по отношению к тем, у кого он составил более 7 см (53% в сравнении с 38%), выше у пациентов с химиочувствительным рецидивом, чем с химиоустойчивым (продолжительность ремиссии менее 3 месяцев) – 50% и 22%, соответственно. СЭТ у пациентов после аутотрансплантации костного мозга составила 78% по сравнению с 43% у пациентов без пересадки костного мозга.

На частоту ответа на терапию препаратом Мабтера® не оказывает статистически значимого эффекта (точный критерий Фишера) возраст, пол, стадия лимфомы, первичный диагноз, наличие или отсутствие высокой опухолевой нагрузки, наличие или отсутствие внеузловой лимфомы и нормальный либо повышенный уровень ЛДГ.

Получена статистически значимая корреляция между частотой ответа и поражением костного мозга: 40% пациентов с поражением костного мозга отвечали на терапию по сравнению с 59% пациентов без вовлечения костного мозга ($p=0.0186$). Данные результаты не поддерживаются анализом пошаговой логистической регрессии, при котором в качестве прогностических идентифицируются следующие факторы: гистологический тип, положительная проба bcl-2 на исходном уровне, резистентность к последней химиотерапии и опухолевая нагрузка.

Начальная терапия, 1 доза в неделю в течение 8 недель.

В многоцентровом неконтролируемом исследовании 37 пациентов с рецидивирующей или химиоустойчивой В-клеточной НХЛ низкой степени злокачественности или фолликулярной, которым проводились внутривенные инфузии раз в неделю 375 мг/м² препарата Мабтера®, 8 доз, СЭТ равна 57% (Доверительный интервал (ДИ) 95%; 41%-73%; ПО 14%, ЧО 43%), медиана времени до прогрессирования заболевания при ответе на терапию составила 19.4 месяцев (диапазон от 5.3 до 38.9 месяцев).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8744 - 2018

Начальная терапия, высокая опухолевая нагрузка, 1 доза в неделю в течение 4 недель.

Суммарный анализ данных трех исследований для 39 пациентов с рецидивирующей или химиоустойчивой В-клеточной НХЛ низкой степени злокачественности или фолликулярной с массивным поражением (диаметр опухолевого очага ≥ 10 см), которым проводились внутривенные инфузии 1 раз в неделю 375 мг/м² препарата Мабтера®, 4 дозы, СЭТ составила 36% (Доверительный Интервал CI₉₅ %: 21%-51%; ПО 3%, ЧО 33%) и медиана времени до прогрессирования заболевания у ответивших пациентов – 9.6 месяцев (диапазон 4.5-26.8 месяцев).

Повторная терапия, 1 доза в неделю в течение 4 недель.

В многоцентровом неконтролируемом исследовании 58 пациентов с рецидивирующей или химиоустойчивой В-клеточной НХЛ низкой степени злокачественности или фолликулярной с объективным ответом на предшествующее лечение препаратом Мабтера® при ее повторном назначении получали внутривенные инфузии 1 раз в неделю 375 мг/м², 4 дозы. Трем пациентам до их включения в исследование было проведено два курса лечения препаратом Мабтера®, поэтому при исследовании они получали третий курс. Два пациента получили 2 курса лечения при исследовании. Для 60 курсов повторной терапии при исследовании СЭТ достигла 38% (Доверительный Интервал CI₉₅ %: 2 %-51%; ПО 10%, ЧО 28%), медиана времени до прогрессирования заболевания у ответивших – 17.8 месяцев (диапазон 5.4-26.6). Это выгодно отличает от времени до прогрессирования, полученного в результате предшествовавшего курса лечения препаратом Мабтера® (12.4 месяцев).

Начальная терапия в комбинации с химиотерапией

В открытом рандомизированном исследовании 322 ранее нелеченным пациентам с фолликулярной лимфомой методом рандомизации назначалась либо CVP химиотерапия (циклофосфамид 750 мг/м², винкристин 1.4 мг/м² до 2 мг/сут в первый день цикла и преднизолон 40 мг/м²/сут, 1-5 день, каждые 3 недели, всего 8 циклов) или препарат Мабтера® 375 мг/м² в комбинации с CVP (R-CVP). Препарат Мабтера® назначался в первый день каждого цикла. Эффективность лечения оценивалась у получавшего лечение 321 пациентов (162 - R-CVP, 159 - CVP). Медиана последующего наблюдения составила 53 месяца. Терапия R-CVP дала значительно лучшие результаты в сравнении с CVP. Главный критерий эффективности – время до неудачи терапии увеличилось (с 6.6 до 27 месяцев ($p < 0.0001$, логарифмический ранговый критерий). Доля пациентов с ответом на лечение (ПО, неподтвержденный ПО, ЧО) была значительно выше ($p < 0.0001$ критерий хи-квадрат) в группе R-CVP (80.9%) по сравнению с группой CVP (57.2%). Лечение R-CVP значительно увеличивает время до назначения новой терапии, до прогрессирования заболевания или смерти в сравнении с CVP с 14.7 до 33.6 месяцев ($p < 0.0001$, логарифмический ранговый критерий). Медиана продолжительности ответа составила 37.7 месяца в группе R-CVP и 13.5 месяцев в группе CVP ($p < 0.0001$ логарифмический ранговый критерий).

Отмечается значительное клиническое различие общей выживаемости в группах лечения ($p = 0.029$, логарифмический ранговый критерий, центральная выборка): через 53 месяца частота выживаемости составила 80.9% в группе с R-CVP по сравнению с 71.1% в группе CVP.

Результаты еще трех рандомизированных исследований при назначении препарата Мабтера® в комбинации с отличными от CVP схемами химиотерапии (CHOP, MCP, CHVP/Interferon α) показали значительное увеличение частоты ответа, общей выживаемости и временных параметров. Ключевые параметры результатов четырех исследований суммированы в Таблице 5.

Таблица 5. Основные результаты рандомизированных исследований стадии III по оценке эффективности комбинации препарата Мабтера® и различных схем химиотерапии при фолликулярной лимфоме.

Исследование	Лечение (n)	Медиана ПН (мес.)	СЭТ, %	ПО, %	Медиана ВНЛ/ВБП/БВ (мес.)	ОВ, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Медиана ВДП: 14.7 33.6 $p < 0.0001$	53 месяца 71.1 80.9 $p = 0.029$
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Медиана ВНЛ: 2.6 года Не достигнуто $p < 0.001$	18 месяцев 90 95 $p = 0.016$
OSHO-39	MCP, 96	47	75	25	Медиана ВБП:	48 месяцев

8744 - 2018

	R-MCP, 105		92	50	28.8 Не достигнуто $p < 0.0001$	74 87 $p = 0.0096$
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Медиана БВ: 36 Не достигнуто $p < 0.0001$	42 месяца 84 91 $p = 0.029$

ПН – последующее наблюдение.

БВ – бессобытийная выживаемость.

ВДП – время до прогрессирования или смерти.

ВБП – выживаемость без прогрессирования.

ВНЛ – время до неудачи лечения.

Частота ОБ – частоты общей выживаемости на время анализа.

Поддерживающая терапия

Ранее нелеченая фолликулярная лимфома

В проспективном открытом международном многоцентровом исследовании III фазы у 1193 ранее нелеченых пациентов с генерализованной фолликулярной лимфомой по выбору исследователей проводилось индукционная терапия R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) или R-FCM (n=44). В целом у 1078 пациентов отмечен ответ на индукционную терапию, из которых 1018 методом рандомизации были отобраны для поддерживающей терапии препаратом Мабтера® (n=505) или для наблюдения (n=513). Две группы лечения были сбалансированы по исходным характеристикам и статусу заболевания. Поддерживающая терапия проводилась инфузией препарата Мабтера® 375 мг/м² площади поверхности тела 1 раз каждые 2 месяца до прогрессирования заболевания или максимально в течение 2 лет.

Был проведен предустановленный исследованием первичный анализ по прохождению медианы продолжительности наблюдения в 25 месяцев от момента рандомизации пациентов, поддерживающая терапия препаратом Мабтера® продемонстрировала клинически значимое и статистически достоверное улучшение показателя выживаемости без прогрессирования (ВБП), как первичной конечной точки, в сравнении с таковым у пациентов группы наблюдения с ранее нелеченой фолликулярной лимфомой (Таблица 6).

Значительная эффективность назначения препарата Мабтера® отмечена и по вторичным конечным точкам, как то бессобытийная выживаемость (БВ), время до следующего лечения лимфомы, время до следующей химиотерапии и суммарная эффективность терапии (СЭТ) в первичном анализе (Таблица 6).

Данные, полученные в рамках дополнительного периода последующего наблюдения пациентов в этом исследовании (медиана периода последующего наблюдения: 9 лет), подтвердили долгосрочную пользу поддерживающей терапии с помощью препарата Мабтера® в отношении таких показателей, как ВБП (выживаемость без прогрессирования), БВ (бессобытийная выживаемость), ВДСЛП (время до следующего лечения лимфомы) и ВДСХ (время до следующей химиотерапии) (Таблица 6).

Таблица 6. Обзор результатов изучения эффективности в отношении поддерживающей терапии с помощью препарата Мабтера® по сравнению с результатами наблюдения в рамках первичного анализа, предусмотренного протоколом, и после медианного периода последующего наблюдения продолжительностью 9 лет (окончательный анализ)

	Первичный анализ (медиана ППН: 25 месяцев)		Окончательный анализ (медиана ППН: 9.0 лет)	
	Наблюдение N=513	Мабтера® N=505	Наблюдение N=513	Мабтера® N=505
Первичная эффективность				
Выживаемость без прогрессирования (медиана)	НД	НД	4.06 года	10.49 года
логранговое р-значение	< 0.0001		< 0.0001	
отношение рисков (95 % ДИ)	0.50 (0.39; 0.64)		0.61 (0.52; 0.73)	
снижение риска	50 %		39 %	
Вторичная эффективность				
Общая выживаемость (медиана)	НД	НД	НД	НД

8744 - 2018

	Первичный анализ (медиана ППН: 25 месяцев)		Окончательный анализ (медиана ППН: 9.0 лет)	
	Наблюдение N=513	Мабтера® N=505	Наблюдение N=513	Мабтера® N=505
логранговое р-значение	0.7246		0.7948	
отношение рисков (95 % ДИ)	0.89 (0.45; 1.74)		1.04 (0.77; 1.40)	
снижение риска	11 %		-6 %	
Бессобытийная выживаемость (медиана)	38 месяцев	НД	4.04 года	9.25 года
логранговое р-значение	<0.0001		<0.0001	
отношение рисков (95 % ДИ)	0.54 (0.43; 0.69)		0.64 (0.54; 0.76)	
снижение риска	46 %		36 %	
ВДСЛЛ (медиана)	НД	НД	6.11 года	НД
логранговое р-значение	0.0003		< 0.0001	
отношение рисков (95 % ДИ)	0.61 (0.46; 0.80)		0.66 (0.55; 0.78)	
снижение риска	39 %		34 %	
ВДСХ (медиана)	НД	НД	9.32 года	НД
логранговое р-значение	0.0011		0.0004	
отношение рисков (95 % ДИ)	0.60 (0.44; 0.82)		0.71 (0.59; 0.86)	
снижение риска	40 %		39 %	
Общая частота ответа*	55 %	74 %	61 %	79 %
критерий хи-квадрат, р-значение	< 0.0001		< 0.0001	
отношение шансов (95 % ДИ)	2.33 (1.73; 3.15)		2.43 (1.84; 3.22)	
Частота полного ответа (ПР/ПРН)*	48 %	67 %	53 %	67 %
критерий хи-квадрат, р-значение	< 0.0001		< 0.0001	
отношение шансов (95 % ДИ)	2.21 (1.65; 2.94)		2.34 (1.80; 3.03)	

* в конце поддерживающей терапии / наблюдения; результаты окончательного анализа приведены на основании медианного периода последующего наблюдения продолжительностью 73 месяца.

ППН: период последующего наблюдения; НД: не достигнуто на момент окончания регистрации клинических данных; ВДСХ: время до следующей химиотерапии; ВДСЛЛ: время до следующего лечения лимфомы; ОЧО: общая частота ответа; ОШ: отношение шансов; ПР: полная ремиссия; ПРН: полная ремиссия, неподтвержденная.

Преимущества поддерживающей терапии препаратом Мабтера® получены для всех исследуемых подгрупп пациентов: по полу (мужской, женский), возрасту (<60 лет, ≥60 лет), индексу FLIPI (≤1, 2 или ≥3), типу индукционной терапии (R-CHOP, R-CVP или R-FCM), независимо от ответа на индукционную терапию (полный/неподтвержденный ПО или ЧО). Проведенный исследователями анализ эффективности поддерживающей терапии показал меньшую эффективность у пациентов пожилого возраста (>70 лет), при этом выборка была маленькой.

Рецидивирующая/рефрактерная фолликулярная лимфома

В проспективном открытом международном многоцентровом исследовании III фазы рандомизировали 465 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомой для первого этапа индукционной терапии CHOP (циклофосамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон; n=231) или препарат Мабтера® плюс CHOP (R-CHOP, n=234). Обе группы лечения были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам и статусу заболевания. В целом 334 пациента, с полным или частичным ответом после индукционной терапии были в дальнейшем рандомизированы для второго этапа поддерживающей терапии препаратом Мабтера® (n=167) или наблюдения (n=167). Поддерживающая терапия препаратом Мабтера® представляла однократную инфузию препарата Мабтера® 375 мг/м² площади поверхности тела один раз в 3 месяца до прогрессирования заболевания или максимально до 2 лет.

Для всех пациентов, рандомизированных в две группы, проводился окончательный анализ эффективности. По прохождению медианы продолжительности наблюдения в 31 месяц у пациентов, отобранных методом рандомизации в группу индукционного лечения R-CHOP, выявлено значительное улучшение исходов рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомы в сравнении с группой CHOP (см. Таблицу 7).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8744 - 2018

Таблица 7. Индукционная терапия: результаты применения СНОР относительно R-СНОР (медиана продолжительности наблюдения 31 месяц).

	СНОР	R-СНОР	p-значение	Снижение риска ¹⁾
Первичная эф- фективность				
СЭТ ²⁾	74%	87%	0.0003	Не применимо
ПО ²⁾	16%	29%	0.0005	Не применимо
ЧО ²⁾	58%	58%	0.9449	Не применимо

¹⁾ Оценка рассчитана на основании отношения рисков.

²⁾ Последний опухолевый ответ по оценке исследователя. «Первичный» статистический тест для «ответа» оценивался по критерию хи-квадрат для полного ответа по сравнению с частичным ответом и отсутствием ответа ($p < 0.0001$).

Аббревиатуры: СЭТ: суммарная эффективность терапии; ПО: полный ответ; ЧО: частичный ответ.

Для пациентов, отобранных методом рандомизации для исследования поддерживающей терапии, медиана продолжительности наблюдения составила 28 месяцев от момента рандомизации. Поддерживающая терапия препаратом Мабтера® приводила к клинически и статистически значимому улучшению показателя первичной конечной точки, ВБП (время от рандомизации для поддерживающей терапии до рецидива, прогрессирования заболевания или смерти) в сравнении с группой наблюдения (логарифмический ранговый критерий $p < 0.0001$). Медиана ВБП составила 42.2 месяца в группе поддерживающей терапии препаратом Мабтера® относительно 14.3 месяцев в группе наблюдения. С использованием регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, риск прогрессирования заболевания или смерти при поддерживающей терапии препаратом Мабтера® снизился на 61% в сравнении с группой наблюдения (доверительный интервал 95% CI; 45%-72%). Оценка выживаемости по методу Каплан-Мейера в группе поддерживающей терапии препаратом Мабтера® на 12 месяце привела к значению 78% в сравнении со значением 57% в группе наблюдения. Анализ ОВ подтвердил значимое преимущество поддерживающей терапии препаратом Мабтера® в сравнении с группой наблюдения (логарифмический ранговый критерий $p = 0.0039$). Поддерживающая терапия препаратом Мабтера® снизила риск смерти на 56% (доверительный интервал 95% CI; 22%-75%).

Таблица 8. Поддерживающая терапия: результаты применения препарата Мабтера® относительно группы наблюдения (медиана продолжительности наблюдения 28 месяцев).

Показатели конечных точек	Оценка выживаемости по методу Каплан-Мейера, медиана времени до события (месяцы)			Снижение риска
	Наблюдение (n=167)	Мабтера® (n=167)	Логарифмический ранговый критерий p	
Выживаемость без прогрессирования	14.3	42.2	<0.0001	61%
Общая выживаемость	НД	НД	0.0039	56%
Время до очередного лечения лимфомы	20.1	38.8	<0.0001	50%
Безрецидивная выживаемость ^a	16.5	53.7	0.0003	67%
Анализ подгрупп				
Медиана выживаемости без прогрессирования				
СНОР	11.6	37.5	<0.0001	71%
R-СНОР	22.1	51.9	0.0071	46%
Полный ответ	14.3	52.8	0.0008	64%
Частичный ответ	14.3	37.8	<0.0001	54%
Общая выживаемость				
СНОР	НД	НД	0.0348	55%
R-СНОР	НД	НД	0.0482	56%

НД: не достигнуто; ^a: применимо только для пациентов, достигших полного ответа.

Преимущество поддерживающей терапии препаратом Мабтера® подтверждено результатами, полученными во всех исследуемых подгруппах, не зависимо от режима индукционного лечения (СНОР или R-СНОР), а также от качества ответа на индукционное лечение (полный или частичный ответ) (Таблица 8). Поддерживающая терапия препаратом Мабтера® приводила к заметному увеличению медианы ВБП у пациентов с ответом на индукционную терапию СНОР (медиана ВБП 37.5 месяцев в сравнении с 11.6 месяцами, $p < 0.0001$), а также у пациентов, ответивших на индукционное лечение R-СНОР (медиана ВБП 51.9 месяцев в сравнении с 22.1 месяцами, $p = 0.0071$). Несмотря на то, что под-

группы были малочисленными, проведение поддерживающей терапии препаратом Мабтера® продемонстрировало значимое преимущество в ОВ у пациентов как с ответом на лечение СНОР, так и с ответом на лечение R-СНОР, однако для подтверждения полученных данных необходимо более длительное последующее наблюдение.

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома

В рандомизированном открытом исследовании 399 ранее нелеченым пациентам пожилого возраста (возраст 60-80 лет) с диффузной В-крупноклеточной НХЛ назначалась стандартная терапия СНОР (циклофосфамид 750 мг/м², доксорубин 50 мг/м², и винкристин 1.4 мг/м² до 2 мг в 1 сутки, преднизолон 40 мг/м²/сутки в течение 5 дней) каждые 3 недели 8 циклов или препарат Мабтера® 375 мг/м² плюс СНОР (R-СНОР). Препарат Мабтера® назначался в первый день цикла лечения.

Окончательный анализ эффективности проводился для всех рандомизированных пациентов (197 – СНОР, 202 – R-СНОР), медиана продолжительности последующего наблюдения составила приблизительно 31 месяц. Обе группы лечения были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам и статусу заболевания. Анализ подтвердил, что лечение R-СНОР привело к клинически и статистически значимому улучшению БВ (показатель первичной конечной точки, событиями которого считаются смерть, рецидив или прогрессирование лимфомы, или назначение нового противолимфомного лечения (p=0.0001). Оценка медианы БВ по методу Каплан-Мейера показала значение 35 месяцев в группе R-СНОР в сравнении с 13 месяцами в группе СНОР, что свидетельствует о снижении риска на 41%. Оценка ОВ в течение 24 месяцев показала значение 68.2% в группе R-СНОР в сравнении с 57.4% в группе СНОР. Последующий анализ ОВ в течение 60 месяцев, подтверждает большую эффективность лечения R-СНОР в сравнении с лечением СНОР (p=0.0071), что свидетельствует о снижении риска на 32%.

Анализ всех вторичных показателей (степень ответа, ВВП, БРВ, длительность ответа) свидетельствует о преимуществе R-СНОР в сравнении с СНОР. Частота полных ответов после 8 циклов составила 76.2% для группы R-СНОР и 62.4% для группы СНОР (p=0.0028). Риск прогрессирования заболевания снизился на 46%, а риск рецидива на 51%.

Для всех подгрупп пациентов (пол, возраст, международный прогностический индекс стандартизированный по возрасту, стадия по Ann Arbor, шкала ECOG-ВОЗ, β2 микроглобулин, лактатдегидрогеназа, альбумин, В симптомы, опухолевая нагрузка, экстранодальная лимфома, поражение костного мозга) отношение рисков БВ и ОВ (R-СНОР в сравнении с СНОР) составило менее чем 0.83 и 0.95, соответственно. Лечение R-СНОР приводило к улучшению исходов как для пациентов группы высокого риска, так и для пациентов группы малого риска с учетом корректировки на возраст по международному прогностическому индексу.

Клинические лабораторные данные

Не было выявлено реакции на человеческое антимышное антитело (НАМА) у 67 пациентов. У 356 пациентов проведена оценка на человеческое антихимерное антитело НАСА, положительный результат получен у 1.1% (4 пациента).

Хронический лимфолейкоз

В двух открытых исследованиях рандомизировано 817 пациентов, ранее нелеченых и 552 пациента с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ, которым назначалась FC химиотерапия (флударабин 25 мг/м², циклофосфамид 250 мг/м², на протяжении 3 дней) каждые 4 недели 6 циклов или препарат Мабтера® в комбинации с FC (R-FC). Препарат Мабтера® назначался в дозе 375 мг/м² за один день до первого цикла химиотерапии и в дозе 500 мг/м² в первый день каждого последующего цикла соответствующего лечения. Из исследования были исключены пациенты с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ, если они ранее проходили лечение моноклональными антителами или, если у них отмечались рецидивы (определяемые как неудача в достижении частичного ответа в течение не менее 6 месяцев) при лечении флударабином или любым аналогом нуклеозидов. Анализ эффективности был проведен для 810 пациентов (403 – R-FC, 407 – FC) в исследовании терапии первой линии (Таблица 9а и Таблица



8744 - 2018

9b) и 552 пациентов (276 – R-FC, 276 – FC) в исследовании с рецидивирующим/рефрактерным течением заболевания (Таблица 10).

Для исследования терапии первой линии, при прохождении медианы продолжительности наблюдения в 48.1 месяцев, ВБП составила 55 месяцев в группе R-FC и 33 месяца в группе FC (логарифмический ранговый критерий $p < 0.0001$). Анализ ОВ показал значимое преимущество терапии R-FC в сравнении с FC химиотерапией (логарифмический ранговый критерий $p = 0.0319$) (Таблица 9a). В большинстве подгрупп пациентов выявлено преимущество по ВБП с учетом риска заболевания на исходном уровне (т.е. стадии Бине А-С) (Таблица 9b).

Таблица 9a. Терапия первой линии ХЛЛ: результаты совместного применения препарата Мабтера® и FC по сравнению с монотерапией FC (медиана продолжительности наблюдения 48.1 месяцев).

Показатели конечных точек	Оценка выживаемости по методу Каплан-Мейера, время до события (месяцы)			Снижение риска
	FC (n=409)	R-FC (n=408)	логранговый критерий значение p	
ВБП	32.8	55.3	<0.0001	45%
ОВ	НД	НД	0.0319	27%
БВ	31.3	51.8	<0.0001	44%
Частота ответа (ПО, узловой ЧО или ЧО)	72.6%	85.8%	<0.0001	НП
Частота полного ответа	16.9%	36.0%	<0.0001	НП
Длительность ответа*	36.2	57.3	<0.0001	44%
БРВ **	48.9	60.3	0.0520	31%
Время до очередного лечения	47.2	69.7	<0.0001	42%

Анализ частоты ответа и полного ответа проводился на основании критерия хи-квадрат. НП: не применимо. НД: не достигнуто.

*: применимо только для пациентов, достигших ПО, узловой ЧО, ЧО.

**: применимо только для пациентов, достигших ПО.\

Таблица 9b. Терапия первой линии ХЛЛ: отношение рисков выживаемости без прогрессирования согласно стадии Бине (медиана продолжительности наблюдения 48.1 месяцев).

Выживаемость без прогрессирования	Число пациентов		Отношение рисков (Доверительный интервал 95% CI)	p-значение (критерий Вальда, не скорректированный)
	FC	R-FC		
Стадия Бине А	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Стадия Бине В	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Стадия Бине С	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

В исследовании рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ медиана ВБП (первичная конечная точка) составила 30.6 месяцев в группе R-FC и 20.6 месяцев в группе FC (логарифмический ранговый критерий $p = 0.0002$). С учетом данных анализа риска заболевания на исходном уровне преимущество по показателю ВБП отмечалось практически во всех подгруппах пациентов. Сообщалось о некотором, но недостоверном улучшении ОВ в группе R-FC в сравнении с группой FC.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8744 - 2018

Таблица 10. Лечение рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ: результаты совместного применения препарата Мабтера® с FC в сравнении с FC (медиана продолжительности наблюдения 25.3 месяцев).

Показатели конечных точек	Оценка выживаемости по методу Каплан-Мейера, время до события (месяцы)			Снижение риска
	FC (n=276)	R-FC (n=276)	логранговый критерий значение p	
ВБП	20.6	30.6	0.0002	35%
ОВ	51.9	НД	0.2874	17%
Бессобытийная выживаемость	19.3	28.7	0.0002	36%
Частота ответа (ПО, узловой ЧО или ЧО)	58.0%	69.9%	0.0034	НП
Частота полного ответа	13.0%	24.3%	0.0007	НП
Длительность ответа *	27.6	39.6	0.0252	31%
БВ **	42.2	39.6	0.8842	-6%
Время до очередного лечения ХЛЛ	34.2	НД	0.0024	35%

Анализ частоты ответа и ПО проводился на основании критерия хи-квадрат. НП-не применимо. НД-не достигнуто.

*: применимо только для пациентов, достигших ПО, узловой ЧО, ЧО.

** : применимо только для пациентов, достигших ПО.

Результаты других исследований по применению препарата Мабтера® в комбинации с иными режимами химиотерапии (СНОР, FCM, PC, РСМ, бендамустин, кладрибин) у ранее нелеченых и/или пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ также показали высокую общую частоту ответа по ВБП, хотя и с большей токсичностью (особенно миелотоксичностью). Результаты исследований подтвердили целесообразность применения препарата Мабтера® совместно с различными режимами химиотерапии.

Данные по 180 пациентам, прошедшим лечение препаратом Мабтера®, показали клиническое преимущество (включая ПО) и подтвердили обоснованность проведения повторного лечения препаратом Мабтера®.

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось подтвердить результаты исследований по применению ритуксимаба для всех подгрупп детей с фолликулярной лимфомой и ХЛЛ. Для получения подробной информации по применению у детей см. раздел 4.2.

Опыт клинических исследований по ревматоидному артриту

В базовом рандомизированном контролируемом двойном слепом многоцентровом исследовании проводился анализ эффективности и безопасности назначения препарата Мабтера® для уменьшения симптоматики РА у пациентов с отсутствием адекватного ответа на ингибиторы ФНО (Исследование 1).

В Исследовании 1 оценивалось состояние 517 пациентов с неадекватным ответом или непереносимостью терапии одним и более ингибиторами ФНО. Отбирались пациенты с активной формой РА, диагностируемой в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологии (ACR). Препарат Мабтера® назначался в виде двух внутривенных инфузий с интервалом 15 дней. Пациентам назначались внутривенные инфузии препарата Мабтера® 2×1000 мг или плацебо в комбинации с метотрексатом. Одновременно пациенты получали 60 мг преднизолона перорально на 2-7 сутки и 30 мг на 8-14 сутки после первой инфузии. В качестве первичной конечной точки была установлена доля пациентов, достигшая критерия Американской коллегии ревматологии ACR20 к 24 неделе. После 24 недели проводилась оценка показателей конечных точек, включая рентгенографические показатели на 56 и 104 неделях. За указанный период 81% пациентов группы плацебо получали ритуксимаб в промежутке между 24 и 56 неделями в рамках протокола открытого расширенного клинического исследования.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8744 - 2018

Клинические исследования по применению ритуксимаба у пациентов с ранним артритом (пациенты не проходившие лечения метотрексатом или с неадекватным ответом на метотрексат, которые ранее не получали лечения ингибиторами ФНО) достигли своих первичных конечных точек. Применение препарата Мабтера® не показано этой категории пациентов вследствие отсутствия достаточных данных о безопасности длительного лечения ритуксимабом, в частности из-за риска развития злокачественных опухолей или прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии.

Анализ исходов заболевания

Препарат Мабтера® в комбинации с метотрексатом существенно увеличил долю пациентов с клиническим эффектом не менее 20% по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) по сравнению с монотерапией метотрексатом (Таблица 11), который был отмечен в большинстве исследований, независимо от возраста, пола, площади поверхности тела, расы, количества предшествующих курсов лечения и активности заболевания.

Клинически и статистически значимое улучшение при терапии препаратом Мабтера® отмечено в отношении всех критериев Американской коллегии ревматологов (количество болезненных и отекающих суставов, общая оценка эффективности лечения по мнению врача и пациента, индекс инвалидизации (опросник оценки состояния здоровья), оценка боли, С-реактивного белка (мг/мл).

Таблица 11. Клиническая эффективность при прохождении первичной конечной точки в Исследовании 1 (популяция с учетом назначенного лечения).

	Результат†	Плацебо+метотрексат	Ритуксимаб+метотрексат (2×1000 мг)
Исследование 1		n=201	n=298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	Хороший/умеренный ответ по критериям EULAR	44 (22%)	193 (65%)***
	Среднее изменение DAS	-0.34	-1.83***

† Результат за 24 недели.

Достоверное различие на момент прохождения первичной конечной точки в сравнении с плацебо+метотрексат: ***p≤0.0001

Пациенты, получившие терапию препаратом Мабтера® в комбинации с метотрексатом, отмечали более значимое снижение активности заболевания (DAS28) по сравнению с пациентами, получавшими только метотрексат (Таблица 9). Хороший и умеренный ответ по критериям Европейской Антиревматической Лиги (EULAR) был достигнут у значительно большего числа пациентов при назначении препарата Мабтера® с метотрексатом по сравнению с монотерапией метотрексатом (Таблица 11).

Данные рентгенографических исследований

Рентгенологическое прогрессирование оценивалось по модифицированному методу Шарпа с подсчетом количества эрозий и степени сужения суставной щели.

В Исследовании 1, проведенного у пациентов с неадекватным ответом или непереносимостью терапии одним и более ингибиторами ФНО, терапия препаратом Мабтера® в комбинации с метотрексатом по рентгенологическим данным продемонстрировала значительно меньшее прогрессирование по сравнению с монотерапией метотрексатом в течение 56 недель. Из числа пациентов, которые получали только метотрексат, 81% получали ритуксимаб как заведомо эффективный препарат на 16-24 неделях или при расширенном исследовании до 56 недели. Доля пациентов без прогрессирования количества эрозий, была больше в группе, получавшей препарат Мабтера® в комбинации с метотрексатом (Таблица 12).

Таблица 12. Результаты рентгенографического исследования через 1 год (модифицированная популяция с учетом назначенного лечения).

	Плацебо+метотрексат	Ритуксимаб+метотрексат (2×1000 мг)
Исследование 1	(n=184)	(n=273)

8744 - 2018

Изменение среднего значения от исходного уровня		
Показатель по модифицированному методу Шарпа	2.30	1.01*
Число эрозий	1.32	0.60*
Степень сужения суставной щели	0.98	0.41**
Доля пациентов с отсутствием изменения-ми рентгенограммы	46%	53%, не значительно
Доля пациентов с отсутствием изменений числа эрозий	52%	60%, не значительно

150 пациентов в Исследовании 1, первоначально отобранных методом рандомизации в группу плацебо+метотрексат, получали в течение одного года не менее одного курса лечения Ритуксимаб+метотрексат

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$.

В течение длительного периода времени отмечалось снижение степени прогрессирования деструктивных изменений в суставах. В Исследовании 1 рентгенографический анализ в течение 2 лет показал заметное снижение прогрессирования деструктивных изменений в суставах, а также отсутствие прогрессирования деструктивных изменений в суставах в течение более чем 2 лет у большего количества пациентов, получавших препарат Мабтера® в комбинации с метотрексатом в сравнении с применением только метотрексата.

Физическая активность и качество жизни

У пациентов, получавших препарат Мабтера®, отмечалось значительное снижение индекса инвалидизации (HAQ-DI – опросник оценки состояния здоровья-индекс инвалидизации) и усталости (FACIT-T – опросник функциональной оценки терапии хронического заболевания) в сравнении с пациентами, которые получали только метотрексат. Доля пациентов, которым назначался ритуксимаб и имели минимальное клинически значимое различие (MCID) согласно результату индекса инвалидизации (определяется как снижение индивидуальной оценки по отношению к общей > 0.22) опросника оценки состояния здоровья, была выше, чем доля пациентов, получавших только метотрексат (Таблица 13).

Значительное улучшение качества жизни, в отношении здоровья, также нашло свое отражение в результатах использования шкал оценки физического и психического здоровья опросника SF-36. В дальнейшем, существенно большая доля пациентов достигла MCID по данным указанных оценочных шкал (Таблица 13).

Таблица 13. Результаты изучения физической активности и качества жизни в исследовании 1 на 24 неделе.

Результат†	Плацебо+метотрексат	Ритуксимаб+метотрексат (2×1000 мг)
	n=201	n=298
Изменение среднего значения по HAQ-DI	0.1	-0.4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Изменение среднего значения по FACIT-T	-0.5	-9.1***
	n=197	n=294
Изменение среднего значения по SF-36 PHS	0.9	5.8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Изменение среднего значения по SF-36 MHS	1.3	4.7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

†Результат на 24 неделе.

Достоверное различие с группой плацебо на момент достижения первичной точки: * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ *** $p \leq 0.0001$.
MCID HAQ-DI ≥ 0.22 , MCID SF-36 PHS > 5.42 , MCID SF-36 MHS > 6.33 .

Эффективность у серопозитивных по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитрулиновому пептиду (анти-ЦЦП) пациентов

У серопозитивных к РФ и/или анти-ЦЦП пациентов, которым назначался препарат Мабтера® в комбинации с метотрексатом, отмечалась более высокая эффективность лечения, чем у серонегативных.

8744 - 2018

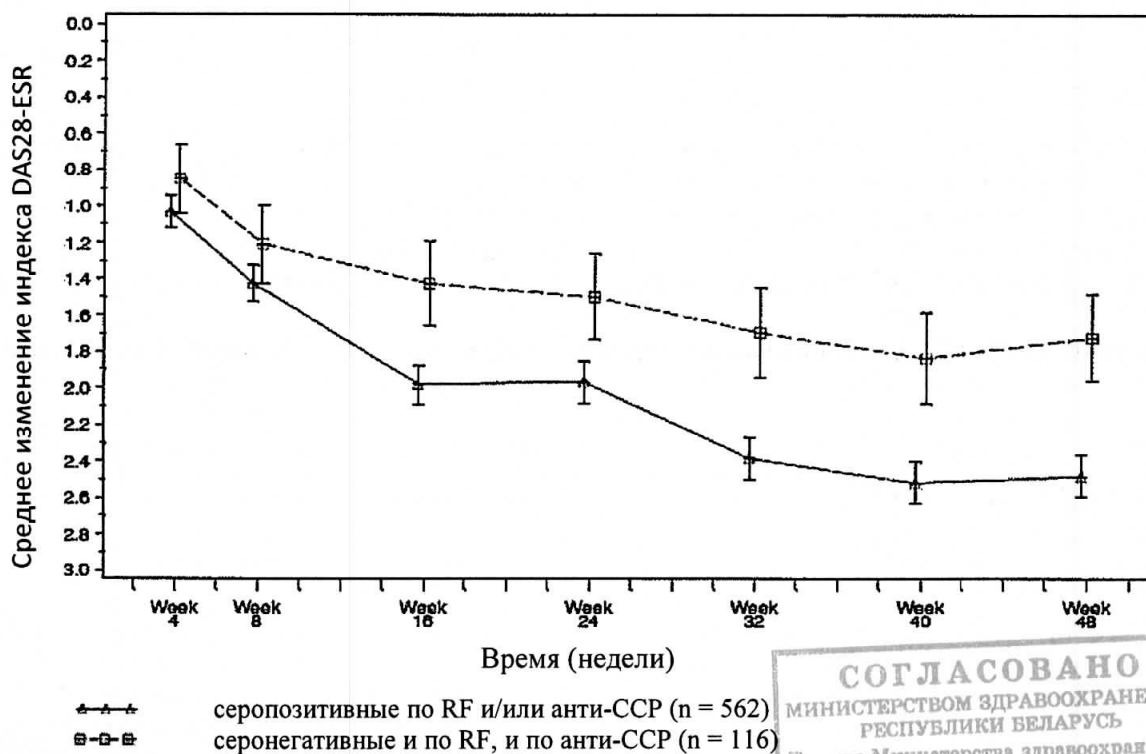
Оценка эффективности лечения препаратом Мабтера® пациентов проводилась на основе установленного аутоиммунного статуса. На 24 неделе у пациентов, серопозитивных по РФ и/или анти-ЦЦП, имел место заметный рост вероятности достижения Критериев Американской коллегии ревматологов ACR 20 и 50 в сравнении с серонегативными пациентами ($p=0.0312$ и $p=0.0096$) (Таблица 14). Эта же оценка была проведена повторно на 48 неделе, где также у серопозитивных пациентов вероятность достижения критерия ACR70 значительно увеличивалась, причем в 2-3 раза выше по сравнению с серонегативными пациентами. К тому же, у серопозитивных пациентов отмечалось и более значимое снижение DAS28-ESR (Диаграмма 1).

Таблица 14. Результаты эффективности в зависимости от исходного аутоиммунного статуса.

	Неделя 24		Неделя 48	
	Серо- позитивные (n=514)	Серо- негативные (n=106)	Серопози- тивные (n=506)	Серо- негативные (n=101)
ACR20 (%)	62.3*	50.9	71.1*	51.5
ACR50 (%)	32.7*	19.8	44.9**	22.8
ACR70 (%)	12.1	5.7	20.9*	6.9
Ответ по EULAR (%)	74.8*	62.9	84.3*	72.3
Среднее изменение значения DAS28-ESR	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

Значимые уровни определены как * $p<0.05$, ** $p<0.001$, *** $p<0.0001$.

Диаграмма 1. Динамика значений DAS28-ESR в зависимости от исходного аутоиммунного статуса.

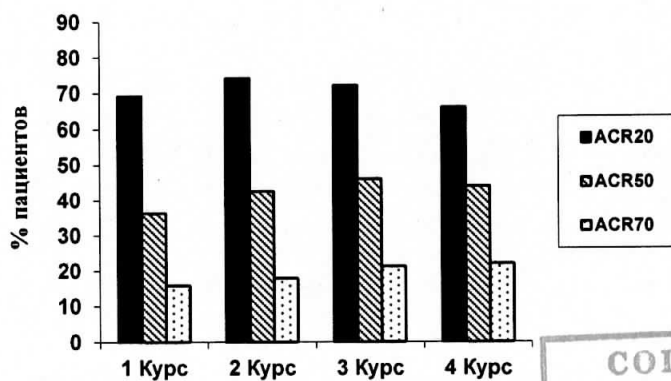


Долговременная эффективность при многократных курсах терапии.

Использование многократных курсов препарата Мабтера® в комбинации с метотрексатом приводило к устойчивому улучшению клинической картины РА, на что указывают показатели ACR, DAS28-ESR и EULAR, которые определялись у всей исследуемой популяции (Диаграмма 2). Об устойчивом улучшении физической активности свидетельствует индекс HAQ-DI, а также отмеченное у части пациентов достижение минимального клинически значимого различия (MCID) по индексу HAQ-DI.

Диаграмма 2. Ответ на 4 курса лечения с использованием индекса ACR (24 недели после каждого курса (по пациентам и по визитам) у пациентов с отсутствием адекватного ответа на ингибиторы ФНО (n=146).

8744 - 2018



ACR - Критерии Американской коллегии ревматологов

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Данные клинических лабораторных исследований

В целом 392/3095 (12.7%) пациентов с РА с положительными результатами на человеческое антихимерное антитело НАСА при клиническом исследовании продолжили лечение препаратом Мабтера®. У большинства пациентов появление НАСА не сопровождалось клиническим ухудшением или повышенным риском развития ИР в последующем. С наличием НАСА может быть связано ухудшение переносимости или развитие аллергических реакций после второй инфузии.

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось подтвердить результаты исследований по применению ритуксимаба для всех подгрупп детей с аутоиммунными артритам. Для получения подробной информации по применению у детей см. раздел 4.2.

Опыт клинических исследований по гранулематозу с полиангиопатией (Вегенера) (GPA) и микроскопическому полиангииту

Индукция ремиссии

Для участия в активном сравнительном рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании по доказательству отсутствия превосходства препарата активного контроля над исследуемым препаратом были отобраны 197 пациентов в возрасте 15 лет и старше с тяжелым активным течением ГПА (75%) и МПА (24%).

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для ежедневного перорального приема циклофосфамида (2 мг/кг/сутки) в течение 3-6 месяцев или препарата Мабтера® (375 мг/м²) 1 раз в неделю в течение 4 недель. Все пациенты группы циклофосфамида проходили последующее поддерживающее лечение азатиоприном. Пациенты обеих групп получали пульс-терапию в виде внутривенного введения 1000 мг метилпреднизолона (или другого глюкокортикоида в аналогичной дозе) 1 раз в день с 1 по 3 дни с последующим пероральным приемом преднизона (1 мг/кг/сутки, но не более 80 мг/сутки). Постепенная отмена преднизона была завершена по истечении 6 месяцев от начала исследования.

Основным критерием эффективности являлось достижение полной ремиссии к 6 месяцам, определенное как Бирмингемский индекс активности васкулита для гранулематоза Вегенера (BVAS/WG) равный 0 без терапии глюкокортикоидами. Отмечена 20% разница предварительно заданного предела не меньшей эффективности лечения. Исследование показало не меньшую эффективность препарата Мабтера® относительно циклофосфамида для достижения полной ремиссии в течение 6 месяцев (Таблица 15).

Отмечена эффективность для обеих групп пациентов – как в группе с впервые диагностируемым заболеванием, так и у пациентов с рецидивом заболевания (Таблица 16).

Таблица 15. Доля пациентов, достигших полной ремиссии за 6 месяцев (популяция включенных в испытание*).

8744 - 2018

	Мабтера® (n=99)	Циклофосфамид (n=98)	Различие метода лечения (Мабтера®-Циклофосфамид)
Ответ	63.6%	53.1%	10.6% 95.1% ^b ДИ (-3.2%, 24.3%) ^a

ДИ = доверительный интервал.

*В худшем случае – замена.

^a Неменьшая эффективность подтверждается тем, что нижняя граница (-3.2%) выше, чем разница предварительно заданного предела наименьшей эффективности лечения (-20%).^b Доверительный интервал 95.1% отражает дополнительный 0.001 показатель для расчета анализа промежуточной эффективности.**Таблица 16. Полная ремиссия в течение 6 месяцев в зависимости от статуса заболевания.**

	Мабтера®	Циклофосфамид	Разница (ДИ 95%)
Все пациенты	n=99	n=98	
Впервые установленное	n=48	n=48	
Рецидив	n=51	n=50	
Полная ремиссия			
Все пациенты	63.6%	53.1%	10.6% (-3.2, 24.3)
Впервые установленное	60.4%	64.6%	-4.2% (-23.6, 15.3)
Рецидив	66.7%	42.0%	24.7% (5.8, 43.6)

Худший случай присваивался пациентам с утерянными данными.

Полная ремиссия к 12 и 18 месяцам

48% пациентов достигли полной ремиссии за 12 месяцев, а 39% пациентов достигли полной ремиссии через 18 месяцев в группе препарата Мабтера®. 39% пациентов достигли полной ремиссии к 12 месяцам и 33% достигли полной ремиссии через 18 месяцев в группе пациентов, получавших циклофосфамид (после азатиоприна в качестве поддерживающей терапии). В период с 12 до 18 месяцев в группе препарата Мабтера® было отмечено 8 случаев рецидива заболевания в сравнении с 4 случаями рецидива в группе циклофосфамида.

Оценка лабораторных показателей

В общей сложности при проведении исследования по индукции ремиссии у 23/99 (23%) пациентов, прошедших терапию препаратом Мабтера®, через 18 месяцев оказались положительными результаты наличия человеческого антихимерного антитела ADA. Ни один из 99 пациентов, прошедших терапию препаратом Мабтера®, при скрининге не имел положительные результаты ADA. Не было очевидного отрицательного влияния присутствия ADA на безопасность или эффективность при проведении исследования по индукции ремиссии.

Поддерживающая терапия

В целом, 117 пациентов (88 с ГПА, 24 с МПА, 5 с ANCA-ассоциированным васкулитом, ограниченными почками), заболевание которых находилось в ремиссии, были рандомизированы на получение азатиоприна (59 пациентов) или препарата Мабтера® (58 пациентов) в рамках проспективного многоцентрового контролируемого открытого исследования. Возраст включенных пациентов составлял от 21 года до 75 лет, и они имели впервые выявленное или рецидивирующее заболевание, находящееся в полной ремиссии после комбинированного лечения с помощью глюкокортикоидов и пульс-терапии циклофосфамидом. Большинство пациентов имели ANCA-положительный статус в момент постановки диагноза или в течение их заболевания, имели гистологически подтвержденный некротический васкулит малых сосудов с клиническим фенотипом ГПА/МПА или ANCA-ассоциированный васкулит, ограниченный почками, либо оба типа нарушения.

Терапия для индуцирования ремиссии включала в/в преднизон, вводимый по усмотрению исследователя, с предшествующей пульс-терапией метилпреднизолоном у некоторых пациентов, и пульс-терапию циклофосфамидом до достижения ремиссии спустя 4–6 месяцев. На тот момент и в течение не более 1 месяца после проведения последней пульс-терапии циклофосфамидом пациенты были рандомизированы на получение препарата Мабтера® (две в/в инфузии по 500 мг с интервалом в две недели (в день 1 и день 15), а затем в/в инфузия в дозе 500 мг каждые 6 месяцев в течение 18 месяцев)

8744 - 2018

или азатиоприна (назначали перорально в дозе 2 мг/кг/сут. в течение 12 месяцев, затем в дозе 1,5 мг/кг/сут. в течение 6 месяцев и, наконец, в дозе 1 мг/кг/сут. в течение 4 месяцев (лечение завершалось по истечении данных 22 месяцев). Доза преднизона постепенно снижалась, а затем поддерживалась на низком уровне (приблизительно 5 мг в сутки) в течение не менее 18 месяцев после рандомизации. Постепенное снижение дозы преднизона и принятие решения об отмене лечения преднизона спустя 18 месяцев осуществлялось по усмотрению исследователя.

Наблюдение за всеми пациентами осуществлялось до 28-го месяца (10 или 6 месяцев соответственно после последней инфузии препарата Мабтера® или дозы азатиоприна). Профилактика пневмоцистной пневмонии *Pneumocystis jirovecii* требовалась для всех пациентов, у которых число CD4+ Т-лимфоцитов составляло менее 250/мм³.

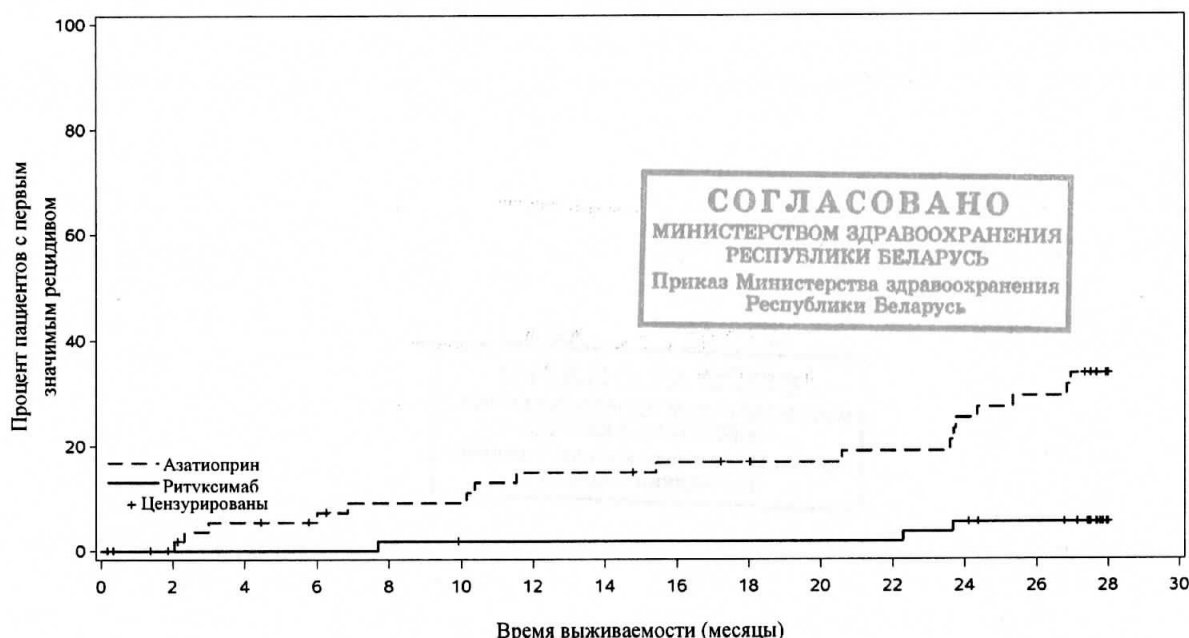
Первичной конечной точкой являлась частота развития значимого рецидива спустя 28 месяцев.

Результаты

Спустя 28 месяцев значимый рецидив (определен как повторное возникновение клинических и/или лабораторных признаков активности васкулита (оценка по Бирмингемской шкале активности васкулитов [БШАВ] > 0), которое может привести к развитию недостаточности органов или к повреждению органов либо может угрожать жизни пациента) имел место у 3 пациентов (5 %) из группы, получавшей препарат Мабтера®, и у 17 пациентов (29 %) из группы, получавшей азатиоприн ($p = 0,0007$). Малозначимые рецидивы (не угрожающие жизни и не включающие повреждение жизненно важных органов) имели место у семи пациентов из группы, получавшей препарат Мабтера® (12 %), и у восьми пациентов из группы, получавшей азатиоприн (14 %).

Кривые совокупной частоты случаев свидетельствовали о том, что период времени до развития первого значимого рецидива был более продолжительным среди пациентов, получавших препарат Мабтера®, начиная со 2-го месяца, и данный показатель поддерживался вплоть до 28-го месяца (Рисунок 3).

Рисунок 3: Совокупная частота первого значимого рецидива в динамике



Количество субъектов со значимым рецидивом															
Азатиоприн	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Ритуксимаб	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Количество субъектов в зоне риска															
Азатиоприн	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Ритуксимаб	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Примечание: пациенты цензурировались на 28-м месяце в том случае, если у них отсутствовало какое-либо явление.

8744 - 2018

Лабораторная оценка

В целом, у 6/34 (18 %) пациентов, получавших лечение препаратом Мабтера®, из клинического исследования поддерживающей терапии развились антитела к лекарственному препарату (ADA). Не наблюдалось какое-либо явное отрицательное влияние наличия ADA на безопасность или эффективность лечения в рамках клинического исследования поддерживающей терапии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Неходжкинская лимфома

По данным популяционного фармакокинетического анализа у 298 пациентов с НХЛ при однократном или многократном введении ритуксимаба в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР (используемые дозы ритуксимаба составляли 100-500 мг/м²) неспецифический клиренс (CL₁), специфический клиренс (CL₂), вероятно связанные с В-клетками или опухолевой нагрузкой, и объем распределения в плазме (V₁) составили 0.14 л/день, 0.59 л/день и 2.7 л, соответственно. Медиана терминального T_{1/2} составила 22 дня (от 6.1 до 52 дней). По данным, полученным от 161 пациента, исходный уровень CD19-положительных клеток и размер опухолевого очага повлиял на CL₂ ритуксимаба 375 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю, в течение 4 недель. Показатель CL₂ был выше у пациентов с более высоким уровнем CD19-положительных клеток или большим размером опухолевого очага. Индивидуальная вариабельность CL₂ сохраняется и после коррекции размера опухолевого очага и уровня CD19-положительных клеток. Величина показателя V₁ зависит от величины площади поверхности тела и от химиотерапии по схеме СНОР. Изменения V₁ составили (27.1% и 19.0%) в диапазоне значений площади поверхности тела (1.53-2.32 м²) при сопутствующей химиотерапии по схеме СНОР, соответственно, очень незначительны. Возраст, пол, расовая принадлежность, общее состояние по шкале ВОЗ не повлияло на фармакокинетику ритуксимаба. Таким образом, коррекция дозы ритуксимаба в зависимости от вышеперечисленных факторов значимо не повлияла на его фармакокинетику.

При назначении ритуксимаба 375 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю, в течение 4 недель 203 пациентам с НХЛ, ранее не получавшим лечения ритуксимабом, после четырех инфузий средняя C_{max} составила 486 мкг/мл (диапазон 77.5-996.6 мкг/мл). Следы ритуксимаба можно обнаружить в организме в течение 3-6 месяцев после последней инфузии.

При назначении ритуксимаба 375 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю, в течение 8 недель 37 пациентам с НХЛ средняя C_{max} возрастала после каждой инфузии: после первой инфузии – 243 мкг/мл (диапазон 16-582 мкг/мл) и 550 мкг/мл (диапазон 171-1177 мкг/мл) - после восьмой.

Фармакокинетический профиль ритуксимаба (6 инфузий 375 мг/м²) в сочетании с 6 циклами химиотерапии СНОР был практически таким же, как и при монотерапии.

Хронический лимфолейкоз

Пациентам с ХЛЛ назначалось 5 внутривенных инфузий ритуксимаба по возрастающей схеме от 375 мг/м² в при первом цикле до 500 мг/м² в комбинации с флударабином и циклофосфамидом. Средняя C_{max} (n=15) после пятой инфузии препарата Мабтера® в дозе 500 мг/м² составила 408 мкг/мл (диапазон 97-764 мкг/мл), средний конечный период полувыведения составил 32 дня (диапазон 14-62 дня).

Ревматоидный артрит

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

После двух внутривенных инфузий ритуксимаба по 1000 мг с 2-недельным перерывом C_{max} ритуксимаба – 369 мкг/мл, средний T_{1/2} – 20.8 дней (диапазон 8.58-35.9 дней), средний системный клиренс – 0.23 л/сут (диапазон 0.091-0.67 л/сут), V_d в равновесном состоянии – 4.6 л (диапазон 1.7-7.51).

По данным популяционного фармакокинетического анализа получены аналогичные данные, системный клиренс и T_{1/2} составляли 0.26 л/сут и 20.4 дня, соответственно. Согласно этим же данным, площадь поверхности тела и пол были наиболее значимыми ковариатами, объяснявшими индивидуальную вариабельность фармакокинетических показателей. После коррекции по площади поверхности тела у пациентов мужского пола отмечали увеличение как объема распределения, так и клиренса по сравнению с женским полом. Связанные с полом различия в фармакокинетических показателях не имели клинического значения, поэтому коррекции дозы не требуется.

Фармакокинетические данные у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют. Фармакокинетику ритуксимаба оценивали после двух внутривенных введений по 500 и 1000 мг в 1-й

8744 - 2018

и 15-й день в 4 исследованиях. Фармакокинетика ритуксимаба была дозозависимой в пределах исследуемого ограниченного диапазона доз. Среднее значение $C_{\max}$ для ритуксимаба в сыворотке крови после первой инфузии колебалось от 157 до 171 мкг/мл для 2 доз по 500 мг и от 298 до 341 мкг/мл для 2 доз по 1000 мг. После второй инфузии среднее значение $C_{\max}$ колебалось в диапазоне 183-198 мкг/мл для 2 доз по 500 мг и 355-404 мкг/мл для 2 доз по 1000 мг. Средний терминальный $T_{1/2}$ составлял 15-16 дней при введении 2 доз по 500 мг и 17-21 день при введении 2 доз по 1000 мг. Среднее значение $C_{\max}$ было выше на 16-19% после второй инфузии по сравнению с первой инфузией для обеих доз.

Фармакокинетику ритуксимаба оценивали после двух внутривенных инфузий 2 доз по 500 мг и 2 доз по 1000 мг во время второго курса лечения. Среднее значение $C_{\max}$ для ритуксимаба в сыворотке крови после первой инфузии составляло 170-175 мкг/мл для 2 доз по 500 мг и 317-370 мкг/мл для 2 доз по 1000 мг. $C_{\max}$ после второй инфузии составляла 207 мкг/мл для 2 доз по 500 мг и колебалась от 377 до 386 мкг/мл для 2 доз по 1000 мг. Средний терминальный $T_{1/2}$ после второй инфузии второго курса составил 19 дней для 2 доз по 500 мг и колебался от 21 до 22 дней для 2 доз по 1000 мг. Фармакокинетические показатели для ритуксимаба были сопоставимы в течение двух курсов терапии.

Фармакокинетические показатели в популяции пациентов, которые неадекватно ответили на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли, после применения такой же схемы лечения (2 внутривенные инфузии по 1000 мг с интервалом 2 недели) были аналогичны среднему значению $C_{\max}$ в сыворотке крови, которое составляло 369 мкг/мл, и среднему терминальному $T_{1/2}$ 19.2 дня.

Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит

По данным популяционного фармакокинетического анализа 97 пациентов, страдающих ГПА и МПА, при назначении ритуксимаба 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель средний терминальный $T_{1/2}$ составил 23 дня (диапазон 9-49 дней). Средний клиренс ритуксимаба и объем распределения составили 0.313 л/день (диапазон 0.116-0.726 л/день) и 4.50 л (диапазон 2.25-7.39 л) соответственно. Максимальная концентрация в течение первых 180 дней ($C_{\max}$), минимальная концентрация на День 180 (C_{180}) и кумулятивная площадь под кривой за 180 дней (AUC_{180}) были равны (медиана [диапазон]) 382.8 (270.6-513.6) мкг/мл, 0.9 (0-17.7) мкг/мл и 9787 (4838-20446) мкг/мл*день, соответственно. Фармакокинетические показатели ритуксимаба у этих пациентов аналогичны таковым у пациентов с РА.

5.3. Данные доклинической безопасности

Ритуксимаб продемонстрировал высокую специфичность к антигену CD20 на В-клетках. Исследования токсичности у макак-крабоедов не выявили иного влияния, кроме ожидаемого фармакологического истощения В-клеток периферической крови и лимфоидной ткани.

Дальнейшее изучение токсичности у макак-крабоедов с дозами до 100 мг/кг (лечение в 20-50 дни беременности) не выявило токсичного воздействия ритуксимаба на плод. Хотя отмечено дозозависимое фармакологическое истощение пула В-клеток в лимфоидных органах плода, которое сохранялось в постнатальную фазу развития и сопровождалось снижением уровня IgG у новорожденных. Уровень В-клеток возвратился к норме у этих животных на 6 месяце со дня рождения и риск реакций на вакцинацию не увеличился.

Стандартные тесты оценки мутагенности не выполнялись, поскольку они не приемлемы для этой молекулы. Долгосрочных исследований канцерогенности ритуксимаба на животных не проводилось. Специальные исследования влияния ритуксимаба на фертильность не проводились. В исследованиях общей токсичности на яванских макаках отрицательного воздействия на функции репродуктивных органов у самцов или самок выявлено не было.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

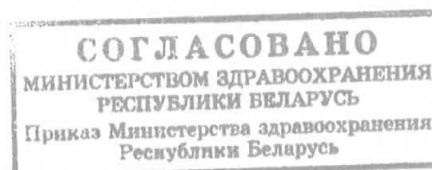
Натрия цитрата дигидрат

Полисорбат 80 (E433)

Натрия хлорид

Хлористоводородная кислота (E507) или натрия гидроксид (до pH 6.5) (E524)

Вода для инъекций.



НД РБ

8744 - 2018

6.2. Несовместимость

Признаков несовместимости между раствором препарата Мабтера® и инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида или полиэтилена, а также с инфузионными системами не наблюдалось.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года 6 мес.

Приготовленный раствор

Приготовленный раствор лекарственного средства Мабтера® физически и химически стабилен 24 часа при 2–8 °С и в дальнейшем 12 часов при комнатной температуре.

С микробиологической точки зрения приготовленный раствор подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре 2–8 °С, если разведение не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике при температуре 2 °С – 8 °С в защищенном от света месте.

Условия хранения после разведения препарата см. в подразделе 6.3 настоящего раздела.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/10 мл и 500 мг/50 мл

По 100 мг/10 мл или 500 мг/50 мл препарата в стеклянном флаконе (стекло гидролитического класса 1 ЕФ), укупоренном пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатой алюминиевым колпачком и закрытой пластмассовой крышкой.

Два флакона по 100 мг/10 мл или один флакон с 500 мг/50 мл вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на упаковку наносится защитная голографическая наклейка.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Препарат Мабтера® поставляется в стерильных, апиrogenных флаконах без консервантов для одноразового использования.

Для приготовления препарата Мабтера используют стерильные иглу и шприц. Необходимое количество препарата Мабтера® набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации ритуксимаба 1–4 мг/мл в инфузионном флаконе (пакете) со стерильным апиrogenным 0.9% раствором натрия хлорида 9 мг/мл или 5% раствором декстрозы. Для перемешивания раствора осторожно переворачивают флакон (пакет), чтобы избежать пенообразования. Следует обратить внимание на обеспечение стерильности приготовленного раствора. Поскольку лекарственный препарат не содержит никаких антибактериальных консервантов или бактериостатических средств, следует соблюдать правила асептики. Препарат перед применением следует сначала осмотреть на предмет посторонних примесей или изменения цвета.

Утилизация неиспользованного препарата и неиспользованных материалов осуществляется в соответствии с требованиями местного законодательства.

6.7. Условия отпуска

По рецепту.



7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

Производитель

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

В случае поставок и реализации на территории Республики Беларусь претензии потребителей направлять на адрес ИООО «Рош Продактс Лимитед»:

220030, г. Минск, ул. Свердлова, 2, 1-й этаж, помещение 20.

Тел. + 375 740 740 9 741; факс + 375 740 740 9 742

E-mail: belarus.safety@roche.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕ-РЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Мабтера[®] доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – члена Евразийского Союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.rceth.by/>

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь