ЛП-003584 от 01.09.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РЕДДИТУКС®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Реддитукс®

Международное непатентованное или группировочное наименование: ритуксимаб

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав:

1 мл препарата содержит:

действующее вещество: ритуксимаб – 10 мг;

вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат* – 7,35 мг, натрия хлорид – 9 мг, полисорбат 80 – 0,7 мг, вода для инъекций –до 1 мл.

** – в качестве pH-корректирующего агента используется лимонной кислоты моногидрат. Количество натрия цитрата дигидрата может быть скорректировано в зависимости от добавляемого количества лимонной кислоты моногидрата.*

Описание: прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы CD20 (кластеры дифференцировки 20).

Код АТХ: L01FA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей и экспрессируется более чем в 95 % случаев при В-клеточных неходжкинских лимфомах (НХЛ). Экспрессированный на клетке CD20 после связывания с антителом не интернализуется и перестает поступать с клеточной мембраны во внеклеточное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

пространство. CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена, и поэтому не конкурирует за связывание с антителом.

Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза. Ритуксимаб повышает чувствительность линий В-клеточной лимфомы человека к цитотоксическому действию некоторых химиотерапевтических препаратов *in vitro*.

Фармакодинамические эффекты

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

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

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

Антихимерные антитела выявлены у 1,1 % (4/356) обследованных пациентов с НХЛ. Антимышиные антитела у 67 обследованных пациентов не выявлены.

Клиническая эффективность и безопасность

Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная лимфома

Ритуксимаб, предназначенный для монотерапии

1. Начальная терапия, один раз неделю в количестве 4 доз

В опорном исследовании 166 пациентов с рецидивирующей или химиоустойчивой В-клеточной НХЛ низкой степени злокачественности или фолликулярной лимфомой (ФЛ) получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2 посредством в/в инфузии один раз в неделю в количестве четырех доз. Частота общего ответа (ЧОО) в популяции в соответствии с назначенным лечением (ITT) составила 48 % (95 % ДИ: 41–56 %), частота полного ответа

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

(ПО) – 6 %, а частота частичного ответа (ЧО) – 42 %. Прогнозируемая медиана времени до прогрессирования (ВДП) у пациентов с ответом составила 13 месяцев.

В анализе в подгруппах ЧОО была выше у пациентов с гистологическими подтипами B, C и D по классификации IWF по сравнению с подтипом A по IWF (58 % по сравнению с 12 %), выше у пациентов с наибольшим диаметром очага поражения < 5 см по сравнению с поражениями с наибольшим диаметром > 7 см (53 % по сравнению с 38 %) и выше у пациентов с химиочувствительным рецидивом по сравнению с химиоустойчивым рецидивом (определяли как длительность ответа < 3 месяцев) (50 % по сравнению с 22 %). ЧОО у пациентов, которым ранее проводили аутологичную трансплантацию костного мозга (АТКМ), составила 78 % по сравнению с 43 % у пациентов, не подвергавшихся АТКМ. Возраст, пол, стадия лимфомы, исходный диагноз, наличие или отсутствие массивного поражения лимфатических узлов, нормальный или повышенный уровень ЛДГ и наличие экстранодального заболевания не оказывали статистически значимого влияния (точный критерий Фишера) на ответ на ритуксимаб.

Отмечалась статистически значимая корреляция между частотой ответа и поражением костного мозга. Ответ на лечение зарегистрировали у 40 % пациентов с поражением костного мозга по сравнению с 59 % пациентов без поражения костного мозга (p = 0,0186). Этот факт не был подтвержден в анализе методом пошаговой логистической регрессии, в котором следующие факторы были идентифицированы как прогностические факторы: гистологический тип, положительный статус bcl-2 на исходном уровне (ИУ), резистентность к последней химиотерапии и массивное поражение лимфоузлов.

2. Начальная терапия, один раз неделю в количестве 8 доз

В многоцентровом несравнительном исследовании 37 пациентов с рецидивирующей или химиоустойчивой B-клеточной НХЛ низкой степени злокачественности или ФЛ получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2 посредством в/в инфузии один раз в неделю в количестве восьми доз. ЧОО составила 57 % (95 % ДИ: 41-73 %; ПО – 14 %, ЧО – 43 %) с прогнозируемой медианой ВДП для пациентов с ответом на терапию, равной 19,4 месяца (диапазон: 5,3-38,9 месяца).

3. Начальная терапия, массивное поражение лимфоузлов, один раз в неделю в количестве 4 доз

В объединенных данных трех исследований 39 пациентов с рецидивирующей или химиоустойчивой B-клеточной НХЛ низкой степени злокачественности или ФЛ с массивным поражением лимфатических узлов (один участок поражения диаметром ≥ 10 см) получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2 в виде в/в инфузии один раз в неделю в количестве четырех доз. ЧОО составляла 36 % (95 % ДИ: 21-51 %; ПО – 3 %, ЧО – 33 %),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

прогнозируемая медиана ВДП у пациентов с ответом на терапию составляла 9,6 месяца (диапазон: 4,5-26,8 месяца).

4. Повторная терапия, один раз неделю в количестве 4 доз

В многоцентровом несравнительном исследовании 58 пациентов с рецидивирующей или химиоустойчивой В-клеточной НХЛ низкой степени злокачественности или ФЛ, у которых был достигнут объективный клинический ответ на предыдущий курс терапии ритуксимабом, повторно получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2 посредством в/в инфузии один раз в неделю в количестве 4 доз. Три пациента прошли два курса терапии ритуксимабом до включения в исследование, и, следовательно, проходили третий курс в рамках исследования. Два пациента получали повторную терапию дважды в исследовании. Для 60 повторных курсов терапии в исследовании ЧОО составила 38 % (95 % ДИ: 26-51 %, ПО – 10 %, ЧО – 28 %) с прогнозируемой медианой ВДП для пациентов с ответом на лечение, равной 17,8 месяца (диапазон: 5,4-26,6 месяца). Этот показатель выше по сравнению с ВДП, достигнутой после предыдущего курса терапии ритуксимабом (12,4 месяца).

Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией

1. Начальная терапия

В открытом рандомизированном исследовании в общей сложности 322 ранее не получавших лечение пациента с ФЛ были рандомизированы для получения либо химиотерапии CVP (циклофосфамид – 750 мг/м^2, винкристин – от 1,4 мг/м^2 до максимум 2 мг в день 1 и преднизолон – 40 мг/м^2/сутки в день 1-5) один раз в 3 недели в течение 8 циклов, либо ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2 в комбинации с CVP (R-CVP). Ритуксимаб вводили в первый день каждого цикла терапии. В общей сложности 321 пациент (162 –R-CVP, 159 – CVP) получил терапию и был включен в анализы эффективности.

Медиана последующего наблюдения составила 53 месяца. Терапия R-CVP характеризовалась значимым преимуществом перед терапией CVP по первичной конечной точке – время до констатации неэффективности терапии (27 месяцев по сравнению с 6,6 месяца, $p < 0,0001$, логранговый критерий). Доля пациентов с ответом на терапию со стороны опухоли (ПО, нПО (неподтвержденный полный ответ), ЧО) была значимо выше ($p < 0,0001$, критерий хи-квадрат) в группе R-CVP (80,9 %), чем в группе CVP (57,2 %). Терапия R-CVP значимо увеличивала ВДП или смерти по сравнению с CVP: 33,6 месяца и 14,7 месяца соответственно ($p < 0,0001$, логранговый критерий). Медиана длительности ответа составила 37,7 месяца в группе R-CVP и 13,5 месяца в группе CVP ($p < 0,0001$, логранговый критерий). Различия между группами терапии в отношении общей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

выживаемости (ОВ) демонстрировали значимое клиническое преимущество (p = 0,029, логранговый критерий со стратификацией по центрам): показатели выживаемости через 53 месяца составили 80,9 % у пациентов в группе R-CVP и 71,1 % у пациентов в группе CVP.

Результаты трех других рандомизированных исследований с применением ритуксимаба в комбинации с химиотерапией, отличной от CVP (CHOP, MCP, CHVP/интерферон-α), также демонстрировали значимые улучшения с точки зрения частоты ответа, зависящих от времени параметров, а также ОВ. Ключевые результаты всех четырех исследований представлены в таблице 1 далее.

Таблица 1. Краткий обзор ключевых результатов четырех рандомизированных исследований II фазы, в рамках которых оценивали эффективность ритуксимаба в комбинации с различными режимами химиотерапии при ФЛ

Исследование	**Терапия, n**	**Медиана последующего наблюдения, месяцы**	**ЧОО,%**	**ПО, %**	**Медиана ВДНТ/ВБП/БСВ, месяцы**	**ДВ, %**
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 ВДНТ: 2,6 года Не достигнута p < 0,001	18 месяцев 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Медиана ВБП: 28,8 Не достигнута p < 0,0001	48 месяцев 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Медиана БСВ: 36 Не достигнута p < 0,0001	42 месяца 84 91 p = 0,029

Сокращения: ВБП = выживаемость без прогрессирования, ВДНТ = время до констатации неэффективности терапии, показатели ДВ = доля выживших на момент анализа, БСВ = бессобытийная выживаемость.

2. Поддерживающая терапия ритуксимабом

- Ранее нелеченная фолликулярная неходжкинская лимфома

В международном многоцентровом открытом проспективном исследовании III фазы 1193 пациента с ранее нелеченной прогрессирующей ФЛ получали индукционную терапию R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) или R-FCM (n = 44) (по выбору исследователя). В общей сложности у 1078 пациентов наблюдался ответ на индукционную терапию, 1018

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

из них были рандомизированы в группы поддерживающей терапии ритуксимабом (n = 505) или наблюдения (n = 513). Две группы терапии были хорошо сбалансированы в отношении исходных характеристик пациентов и статуса заболевания. Поддерживающая терапия ритуксимабом включала однократную в/в инфузию ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2 площади поверхности тела один раз в 2 месяца до прогрессирования заболевания или в течение максимального периода в 2 года.

Предусмотренный первичный анализ проводили по истечении медианы времени наблюдения – 25 месяцев после рандомизации. Поддерживающая терапия ритуксимабом обеспечивала клинически и статистически значимое улучшение по первичной конечной точке – ВБП по оценке исследователя – по сравнению с наблюдением у пациентов с ранее нелеченной фолликулярной НХЛ (см. таблицу 2 далее). Такое улучшение ВБП было подтверждено независимым наблюдательным комитетом (ННК).

Значимая польза от поддерживающей терапии ритуксимабом также наблюдалась по вторичным конечным точкам – БСВ, времени до следующей терапии лимфомы (ВДСТЛ), времени до следующей химиотерапии (ВДСХТ) и ЧОО (см. таблицу 2 далее).

Данные по расширенному последующему наблюдению пациентов в исследовании (медиана последующего наблюдения: 9 лет) подтвердили долгосрочную пользу от поддерживающей терапии ритуксимабом в отношении ВБП, БСВ, ВДСТЛ и ВДСХТ (см. таблицу 2 далее).

Таблица 2. Обзор результатов оценки эффективности поддерживающей терапии ритуксимабом по сравнению с наблюдением (медиана наблюдения – 25 месяцев и 9 лет – заключительный анализ)

	Первичный анализ (медиана последующего наблюдения: 25 месяцев)		**Заключительный анализ** (медиана последующего наблюдения: 9,0 лет)	
	Наблюдение N = 513	Ритуксимаб N = 505	Наблюдение N = 513	Ритуксимаб N = 505
Первичная эффективность				
ВБП (медиана)	НД	НД	4,06 года	10,49 года
Значение p логарифмического рангового критерия	< 0,0001		< 0,0001	
Отношение рисков (ОР) (95 % ДИ)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
Снижение риска	50 %		39 %	
Вторичная оценка эффективности				
ОВ (медиана)	НД	НД	НД	НД
Значение p логарифмического рангового критерия	0,7246		0,7953	
ОР (95 % ДИ)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
Снижение риска	11 %		–6 %	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

	Первичный анализ (медиана последующего наблюдения: 25 месяцев)		**Заключительный анализ** (медиана последующего наблюдения: 9,0 лет)	
	Наблюдение N = 513	Ритуксимаб N = 505	Наблюдение N = 513	Ритуксимаб N = 505
БСВ (медиана)	38 месяцев	НД	4,04 года	9,25 года
Значение p логарифмического рангового критерия	< 0,0001		< 0,0001	
ОР (95 % ДИ)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
Снижение риска	46 %		36 %	
ВДСТЛ (медиана)	НД	НД	6,11 года	НД
Значение p логарифмического рангового критерия	0,0003		< 0,0001	
ОР (95 % ДИ)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
Снижение риска	39 %		34 %	
ВДСХТ (медиана)	НД	НД	9,32 года	НД
Значение p логарифмического рангового критерия	0,0011		0,0004	
ОР (95 % ДИ)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
Снижение риска	40 %		39 %	
ЧОО*	55 %	74 %	61 %	79 %
Значение p (критерий хи-квадрат)	< 0,0001		< 0,0001	
Отношение шансов (95 %ДИ)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Частота полного ответа (ПО/нПО)*	48 %	67 %	53 %	67 %
Значение p (критерий хи-квадрат)	< 0,0001		< 0,0001	
Отношение шансов (95 %ДИ)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* по завершении поддерживающей терапии/наблюдения; результаты итогового анализа, исходя из медианы последующего наблюдения в 73 месяца.
Сокращения: НД = не достигнуто на момент блокировки клинической базы данных; ВДСХТ = время до следующей химиотерапии; ВДСТЛ = время до следующей терапии лимфомы.

Поддерживающая терапия ритуксимабом стабильно приносила пользу во всех исследованных подгруппах: по полу (мужской, женский), возрасту (< 60 лет, ≥ 60 лет), индексу FLIPI (1, 2 или 3), индукционной терапии (R-CHOP, R-CVP или R-FCM) и независимо от качества ответа на индукционную терапию (ПО или ЧО).

- Рецидивирующая/рефрактерная фолликулярная неходжкинская лимфома

В международном многоцентровом проспективном открытом исследовании III фазы 465 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной НХЛ были рандомизированы на первом этапе для получения индукционной терапии CHOP (n = 231) или терапии препаратами ритуксимаба для внутривенного введения + CHOP (n = 234). Две группы терапии были хорошо сбалансированы в отношении исходных характеристик пациентов и статуса заболевания. В общей сложности 334 пациента, достигшие полной или частичной ремиссии после индукционной терапии, были рандомизированы на втором этапе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

для получения поддерживающей терапии ритуксимабом (n = 167) или наблюдения (n = 167). Поддерживающая терапия ритуксимабом включала однократную в/в инфузию ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2 площади поверхности тела один раз в 3 месяца до прогрессирования заболевания или в течение максимального периода в 2 года.

В итоговый анализ эффективности были включены все пациенты, рандомизированные в обеих частях исследования. По истечении медианы времени наблюдения в 31 месяц у пациентов, рандомизированных в индукционную фазу лечения, терапия R-CHOP значимо улучшала исход у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной НХЛ по сравнению с терапией CHOP (см. таблицу 3 далее).

Таблица 3. Индукционная фаза: обзор результатов оценки эффективности для CHOP по сравнению с R-CHOP (медиана времени наблюдения: 31 месяц)

	CHOP	R-CHOP	Значение p	Снижение риска[1)]
Первичная эффективность				
ЧОО[2)]	74 %	87 %	0,0003	Н/У
ПО[2)]	16 %	29 %	0,0005	Н/У
ЧО[2)]	58 %	58 %	0,9449	Н/У
Вторичная оценка эффективности				
ОВ (медиана)	НД	НД	0,0508	32 %
ВБП (медиана)	19,4 мес.	33,2 мес.	0,0001	38 %

[1)] Показатели были рассчитаны по отношениям рисков.
[2)] Последний ответ на терапию со стороны опухоли по оценке исследователя. «Первичным» статистическим критерием «ответа» был критерий тенденции ПО по сравнению с ЧО по сравнению с отсутствием ответа ($p < 0,0001$).
Сокращения: Н/У = не установлено; НД = не достигнуто; мес. = месяцы.

У пациентов, рандомизированных в фазу поддерживающей терапии в рамках исследования, медиана времени наблюдения составила 28 месяцев с момента рандомизации в группу поддерживающей терапии. При поддерживающей терапии ритуксимабом наблюдалось клинически и статистически значимое улучшение по первичной конечной точке, ВБП (*время от рандомизации в группу поддерживающей терапии до рецидива, прогрессирования заболевания или смерти*) по сравнению с только наблюдением (логранговый критерий $p < 0,0001$). Медиана ВБП составила 42,2 месяца в группе поддерживающей терапии ритуксимабом по сравнению с 14,3 месяца в группе наблюдения. По данным регрессионного анализа Кокса, риск прогрессирования заболевания или смерти был снижен на 61 % при проведении поддерживающей терапии ритуксимабом по сравнению с наблюдением (95 % ДИ: 45–72 %). По оценкам Каплана-Мейера, частота случаев без прогрессирования через 12 месяцев составила 78 % в группе поддерживающей терапии ритуксимабом по сравнению с 57 % в группе наблюдения. Результаты анализа ОВ подтвердили значимое преимущество поддерживающей терапии ритуксимабом над наблюдением ($p = 0,0039$, логранговый критерий). Поддерживающая терапия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Версия 1) МЗ №4319879)

ритуксимабом снижала риск смерти на 56 % (95 % ДИ: 22–75 %).

Медиана времени до начала нового курса лечения лимфомы была значимо больше при проведении поддерживающей терапии ритуксимабом, чем при наблюдении (38,8 месяца по сравнению с 20,1 месяца, p < 0,0001 логранговый критерий). Риск начала нового лечения снизился на 50 % (95 % ДИ: 30–64 %). У пациентов, достигших ПО/нПО в качестве лучшего ответа во время индукционной терапии, поддерживающая терапия ритуксимабом значимо увеличила медиану выживаемости без признаков заболевания (ВБПЗ) по сравнению с группой наблюдения (53,7 по сравнению с 16,5 месяца, p = 0,0003, логранговый критерий) (см. таблицу 4 далее). Риск рецидива у лиц с ПО снизился на 67 % (95 % ДИ: 39–82 %).

Таблица 4. Фаза поддерживающей терапии: обзор результатов оценки эффективности ритуксимаба по сравнению с наблюдением (медиана времени наблюдения: 28 месяцев)

Показатель эффективности	**Рассчитанная методом Каплана-Мейера медиана времени до явления (месяцы)**			**Снижение риска**
	Наблюдение (n = 167)	**Ритуксимаб (n = 167)**	**Логранговое значение p**	
ВБП	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
ОВ	НД	НД	0,0039	56 %
Время до новой терапии лимфомы	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
ВБПЗ[a]	16,5	53,7	0,0003	67 %
Анализ в подгруппах				
ВБП				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
ПО	14,3	52,8	0,0008	64 %
ЧО	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
ОВ				
CHOP	НД	НД	0,0348	55 %
R-CHOP	НД	НД	0,0482	56 %

[a] Применимо только у пациентов, достигших ПО.

Польза поддерживающей терапии ритуксимабом была подтверждена во всех проанализированных подгруппах независимо от режима индукционной терапии (CHOP или R-CHOP) и качества ответа на индукционную терапию (ПО или ЧО) (см. таблицу 4). Поддерживающая терапия ритуксимабом значимо увеличила медиану ВБП у пациентов с ответом на индукционную терапию CHOP (медиана ВБП: 37,5 месяца по сравнению с 11,6 месяца в группе CHOP, p < 0,0001), а также у пациентов с ответом на индукционную терапию R-CHOP (медиана ВБП: 51,9 месяца по сравнению с 22,1 месяца в группе CHOP, p = 0,0071). Поддерживающая терапия ритуксимабом также обеспечила клинически

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

значимое преимущество с точки зрения ОВ как у пациентов с ответом на терапию CHOP, так и у пациентов с ответом на терапию R-CHOP в индукционной фазе исследования.

Поддерживающая терапия ритуксимабом обеспечивала стабильный положительный эффект во всех исследованных подгруппах: по полу, возрасту (≤ 60 лет, > 60 лет), стадии (III, IV), общему состоянию по шкале ВОЗ (0 по сравнению с > 0), В-симптомам (отсутствуют, присутствуют), поражению костного мозга (нет или есть), Международному прогностическому индексу (IPI) (0–2 по сравнению с 3–5), индексу FLIPI (0–1 по сравнению с 2 по сравнению с 3–5), количеству участков вне узлов (0–1 по сравнению с > 1), количеству пораженных лимфатических узлов (< 5 по сравнению с ≥ 5), количеству схем предшествующей терапии (1 по сравнению с 2), лучшему ответу на предшествующую терапию (ПО/ЧО по сравнению с отсутствием изменений/прогрессированием заболевания), уровню гемоглобина (< 12 г/дл по сравнению с ≥ 12 г/дл), уровню β2-микроглобулина (< 3 мг/л по сравнению с ≥ 3 мг/л), активности ЛДГ (повышенная, не повышенная), за исключением небольшой подгруппы пациентов с массивным поражением лимфатических узлов.

- Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома у взрослых пациентов

В рандомизированном открытом исследовании всего 399 ранее не получавших лечение пациентов пожилого возраста (60–80 лет) с диффузной В-крупноклеточной лимфомой получали стандартную химиотерапию CHOP (циклофосфамид 750 мг/м^2, доксорубицин 50 мг/м^2, винкристин 1,4 мг/м^2, максимум 2 мг в день 1 и преднизолон 40 мг/м^2/сутки в дни 1–5) один раз в 3 недели в течение 8 циклов или ритуксимабом в дозе 375 мг/м^2 + CHOP. Ритуксимаб применяли в первый день цикла терапии.

В итоговый анализ эффективности включали всех рандомизированных пациентов (197 – CHOP, 202 – R-CHOP), медиана продолжительности последующего наблюдения составляла приблизительно 31 месяц. Две группы терапии были хорошо сбалансированы в отношении исходных характеристик пациентов и статуса заболевания. Результаты окончательного анализа подтвердили, что терапия R-CHOP значимо увеличила продолжительность БСВ (*первичный показатель оценки эффективности, для которого событиями были смерть, рецидив или прогрессирование лимфомы или начало нового лечения лимфомы*) (p = 0,0001). Рассчитанная методом Каплана-Мейера медиана продолжительности БСВ составила 35 месяцев в группе R-CHOP по сравнению с 13 месяцами в группе CHOP, что соответствует снижению риска на 41 %. Через 24 месяца расчетные показатели ОВ составляли 68,2 % в группе R-CHOP по сравнению с 57,4 % в группе CHOP. Последующий анализ продолжительности ОВ, проводившийся с медианой продолжительности последующего наблюдения, равной 60 месяцам, подтвердил преимущество терапии R-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

CHOP над терапией CHOP (p = 0,0071), что соответствует снижению риска на 32 %. Анализ всех вторичных показателей (ЧО, ВБП, ВБПЗ, длительность ответа) подтвердил терапевтический эффект от терапии R-CHOP по сравнению с терапией CHOP. Частота полного ответа после цикла 8 составила 76,2 % в группе R-CHOP и 62,4 % в группе CHOP (p = 0,0028). Риск прогрессирования заболевания снижался на 46 %, а риск рецидива – на 51 %.

Во всех подгруппах пациентов (по полу, возрасту, скорректированному по возрасту индексу IPI, стадии по классификации Анн-Арбор, статусу по шкале ECOG, уровню β2-микроглобулина, активности ЛДГ, уровню альбумина, B-симптомам, массивному поражению лимфатических узлов, участкам вне узлов, поражению костного мозга), ОР для БСВ и ОВ (R-CHOP по сравнению с CHOP) составило менее 0,83 и 0,95 соответственно. При терапии R-CHOP наблюдалось улучшение исходов как у пациентов с высокими рисками, так и у пациентов с низкими рисками согласно IPI, скорректированному по возрасту.

- Ранее не леченный и рецидивирующий/рефрактерный хронический лимфолейкоз

В двух открытых рандомизированных исследованиях в общей сложности 817 ранее не получавших лечение пациентов и 552 пациента с рецидивирующим/рефрактерным хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) были рандомизированы в группы химиотерапии FC (флударабин 25 мг/м^2, циклофосфамид 250 мг/м^2, дни 1–3) один раз в 4 недели в течение 6 циклов или ритуксимабом в комбинации с режимом FC. Ритуксимаб применяли в дозе 375 мг/м^2 в первом цикле за один день до химиотерапии и в дозе 500 мг/м^2 в день 1 каждого последующего цикла терапии. Эффективность проанализировали в общей сложности у 810 пациентов (403 – R-FC, 407 – FC) в исследовании терапии первой линии (см. таблицу 5 и таблицу 6 далее) и у 552 пациентов (276 – R-FC, 276 – FC) в исследовании лечения рецидивирующего/рефрактерного заболевания (см. таблицу 7).

В исследовании терапии первой линии после медианы времени наблюдения продолжительностью 20,7 месяца медиана ВБП (первичная конечная точка) составила 40 месяцев в группе R-FC и 32 месяца в группе FC (p < 0,0001, логранговый критерий) (см. таблицу 5). Анализ ОВ продемонстрировал увеличение выживаемости в пользу группы R-FC (p = 0,0427, логранговый критерий). Эти результаты подтвердил более длительный период наблюдения: после медианы времени наблюдения в 48,1 месяца медиана ВБП составила 55 месяцев в группе R-FC и 33 месяца в группе FC (p < 0,0001, логранговый критерий); результаты анализа ОВ продолжали демонстрировать значимое преимущество терапии R-FC по сравнению с химиотерапией только FC (p = 0,0319, логранговый критерий). Преимущество с точки зрения ВБП стабильно наблюдали в большинстве

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

подгрупп пациентов, проанализированных в соответствии с риском заболевания в начале исследования (т. е. стадии A–C по Бине); оно было подтверждено более длительным периодом наблюдения (см. таблицу 6).

Таблица 5. Терапия первой линии при ХЛЛ – обзор результатов оценки эффективности ритуксимаба плюс FC по сравнению с монотерапией FC (медиана времени наблюдения – 20,7 месяца)

Показатель эффективности	Рассчитанная методом Каплана-Мейера медиана времени до явления (месяцы)			Отношение рисков
	FC (n = 407)	R-FC (n = 403)	Логранговое значение p	
ВБП	32,2 (32,8)***	39,8 (55,3)***	< 0,001 (< 0,0001)***	0,56 (0.55)***
ОВ	НД (НД)***	НД (НД)***	0,0427 (0,0319)***	0,64 (0,73)***
БСВ	31,1 (31,3)***	39,8 (51,8)***	< 0,0001 (< 0,0001)***	0,55 (0,56)***
Частота ответа (ПО, нЧО или ЧО)	72,7 %	86,1 %	< 0,0001	н/п
Частота ПО	17,2 %	36,0 %	< 0,0001	н/п
Длительность ответа*	34,7 (36,2)***	40,2 (57,3)***	0,0040 (< 0,0001)***	0,61 (0,56)***
ВБПЗ**	НД (48,9)***	НД (60,3)***	0,7882 (0,0520)***	0,93 (0,69)***
Время до новой терапии ХЛЛ	НД (47,2)***	НД (69,7)***	0,0052 (< 0,0001)***	0,65 (0,58)***

Частоту ответа и частоту ПО анализировали с применением критерия хи-квадрат.
*** Значения в скобках соответствуют медиане времени наблюдения в 48.1 месяца (ITT популяция: 409 — FC, 408 — R-FC).
Сокращения: н/п = неприменимо.
* Применимо только к пациентам с ПО, нЧО или ЧО в качестве ответа по завершении лечения
** Применимо только к пациентам с ПО в качестве ответа по завершении лечения.

Таблица 6. Отношения рисков для ВБП согласно стадии по классификации Бине (ITT) (медиана времени наблюдения – 20,7 месяца)

ВБП	Число пациентов		ОР (95 % ДИ)	Значение p логарифмического рангового критерия
	FC	R-FC		
Стадия A по Бине	22 (22)*	18 (18)*	0,13 (0,03; 0,61) (0,39 [0,15; 0,98])*	0,0025 (0,0370)*
Стадия B по Бине	257 (259)*	259 (263)*	0,45 (0,32; 0,63) (0,52 [0,41; 0,66])*	< 0,0001 (< 0,0001)*
Стадия C по Бине	126 (126)*	125 (126)*	0,88 (0,58; 1,33) (0,68 [0,49; 0,95])*	0,5341 (0,0215)*

Сокращения: ДИ = доверительный интервал.
*Значения соответствуют медиане времени наблюдения в 48,1 месяца (ITT популяция: 409 – FC, 408 – R-FC).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

В исследовании при рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ медиана ВБП (первичная конечная точка) составляла 30,6 месяца в группе R-FC и 20,6 месяца в группе FC (p = 0,0002, логранговый критерий). Преимущество в отношении ВБП наблюдалось почти во всех подгруппах пациентов, проанализированных с учетом риска заболевания в начале исследования. Отметили небольшое и незначимое улучшение с точки зрения ОВ в группе R-FC по сравнению с группой FC.

Таблица 7. Терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфолейкоза обзор результатов оценки эффективности ритуксимаба плюс FC по сравнению с монотерапией FC (медиана времени наблюдения – 25,3 месяца)

Показатель эффективности	**Рассчитанная методом Каплана-Мейера медиана времени до явления (месяцы)**			**Снижение риска**
	FC (n = 276)	**R-FC (n = 276)**	**Логранговое значение p**	
ВБП	20,6	30,6	0,0002	35 %
ОВ	51,9	НД	0,2874	17 %
ББСВ	19,3	28,7	0,0002	36 %
Частота ответа (ПО, нЧО или ЧО)	58,0 %	69,9 %	0,0034	н/п
Частота ПО	13,0 %	24,3 %	0,0007	н/п
Длительность ответа*	27,6	39,6	0,0252	31 %
ВБПЗ**	42,2	39,6	0,8842	–6 %
Время до новой терапии ХЛЛ	34,2	НД	0,0024	35 %

Частоту ответа и частоту ПО анализировали с применением критерия хи-квадрат.
* Применимо только к пациентам с ПО, нЧО или ЧО в качестве наилучшего общего ответа.
** Применимо только к пациентам с ПО в качестве наилучшего общего ответа.

Результаты других поддерживающих исследований с применением ритуксимаба в комбинации с другими схемами химиотерапии (включая CHOP, FCM, PC, PCM, бендамустин и кладрибин) для лечения пациентов с ХЛЛ также продемонстрировали высокую ЧОО и многообещающие показатели ВБП без добавления соответствующей токсичности.

Пациенты детского возраста

Многоцентровое открытое рандомизированное исследование химиотерапии только по схеме LMB (ГКС, винкристин, циклофосфамид, высокие дозы метотрексата (МТ), цитарабин, доксорубицин, этопозид и интратекальная терапия тремя лекарственными препаратами [МТ/цитарабин/ГКС]) или в комбинации с ритуксимабом проводили у ранее не леченных пациентов детского возраста с распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта / лейкозом Беркитта

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Вкладыш МЗ №4319879)

(зрелый В-клеточный острый лейкоз) или беркиттоподобной лимфомой. Распространенное заболевание определяется как III стадия с повышенным уровнем ЛДГ («В-высокая»), [активность ЛДГ более чем в два раза превышает установленный верхний предел нормальных значений для взрослых (>Nx2)], или IV стадия, или лейкоз Беркитта (зрелый В-клеточный острый лейкоз). Пациенты были рандомизированы для получения химиотерапии LMB или шести в/в инфузий ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2 площади поверхности тела в комбинации с химиотерапией LMB (по две во время каждого из двух курсов индукционной терапии и по одной во время каждого из двух курсов консолидационной терапии) согласно схеме лечения LMB. В общей сложности в анализ эффективности были включены 328 рандомизированных пациентов, из которых один пациент в возрасте до 3 лет получал ритуксимаб в комбинации с химиотерапией по схеме LMB.

Две группы лечения – LMB (химиотерапия LMB) и R-LMB (химиотерапия LMB в комбинации с ритуксимабом) – были хорошо сбалансированы с точки зрения исходных характеристик. Медиана возраста пациентов в группах LMB и R-LMB составила 7 и 8 лет соответственно. Примерно половина пациентов была включена в группу B (50,6 % в группе LMB и 49,4 % в группе R-LMB), 39,6 % – в группу C1 в обеих группах, а 9,8 % и 11,0 % – в группу C3 в группах LMB и R-LMB соответственно (см. раздел «Способ применения и дозы»). Согласно классификации стадии заболевания по Мерфи, у большинства пациентов была либо лимфома Беркитта III стадии (45,7 % в группе LMB и 43,3 % в группе R-LMB), либо лейкоз Беркитта (зрелый В-клеточный острый лейкоз) без поражения ЦНС (21,3 % в группе LMB и 24,4 % в группе R-LMB). Менее чем у половины пациентов (45,1 % в обеих группах) отмечали поражение костного мозга, и у большинства пациентов (72,6 % в группе LMB и 73,2 % в группе R-LMB) не наблюдалось поражение ЦНС. Первичной конечной точкой оценки эффективности была БСВ, для которой событие определялось как возникновение прогрессирующего заболевания, рецидива, второго злокачественного новообразования, смерть по любой причине или отсутствие ответа, о чем свидетельствует обнаружение остаточных жизнеспособных клеток после второго курса терапии цитарабином и вепезидом (CYVE), в зависимости от того, что произойдет раньше. Вторичными конечными точками оценки эффективности были ОВ и ПО (полная ремиссия). При проведении планового промежуточного анализа, в котором медиана последующего наблюдения составляла примерно 1 год, наблюдалось клинически значимое улучшение с точки зрения первичной конечной точки ВБП с оценкой годичного показателя в 94,2 % (95 % ДИ: 88,5–97,2 %) в группе R-LMB по сравнению с 81,5 % (95 %ДИ: 73,0–87,8 %) в группе LMB, и ОР, полученное с использованием скорректированной модели Кокса,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Вкладыш МЗ №4319879)

составило 0,33 (95 %ДИ: 0,14–0,79). По рекомендации НКМД (независимый комитет по мониторингу данных), основанной на этом результате, рандомизация была остановлена, и пациентам в группе LMB разрешили перейти на в/в введение ритуксимаба.

Первичный анализ эффективности был проведен у 328 рандомизированных пациентов с медианой периода последующего наблюдения, равной 3,1 года. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8. Обзор результатов оценки первичной эффективности (ITT популяция)

Анализ	LMB (N = 164)	R-LMB (N = 164)
БСВ	28 событий	10 событий
	Значение p для одностороннего логрангового критерия 0,0006	
	ОР, скорректированное с использованием модели Кокса, составляет 0,32 (90 %ДИ: 0,17; 0,58)	
Частота 3-летней БСВ	82,3 % (95 %ДИ: 75,7 %; 87,5 %)	93,9 % (95 %ДИ: 89,1 %; 96,7 %)
ОВ	20 случаев смерти	8 случаев смерти
	Значение p для одностороннего логрангового критерия 0,0061	
	ОР, скорректированное по методу Кокса = 0,36 (95 %ДИ: 0,16; 0,81)	
3-летняя ДВ	87,3 % (95 %ДИ: 81,2 %; 91,6 %)	95,1 % (95 %ДИ: 90,5 %; 97,5 %)
Частота ПО	93,6 % (95 %ДИ: 88,2 %; 97,0 %)	94,0 % (95 %ДИ: 88,8 %; 97,2 %)

Первичный анализ эффективности показал преимущество в отношении БСВ ритуксимаба в комбинации с химиотерапией LMB по сравнению с химиотерапией LMB, с ОР БСВ, равным 0,32 (90 %ДИ: 0,17–0,58) по результатам регрессионного анализа Кокса с поправкой на национальную принадлежность, гистологический тип и группу лечения. Несмотря на то, что между двумя группами лечения не отмечали значительных различий в числе пациентов, достигших ПО, преимущество добавления ритуксимаба к химиотерапии LMB также было продемонстрировано во вторичной конечной точке ОВ с ОР ОВ, равным 0,36 (95 %ДИ: 0,16–0,81).

Ревматоидный артрит

Эффективность ритуксимаба при РА была продемонстрирована в трех многоцентровых опорных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы. У соответствующих критериям включения в исследование пациентов регистрировали активную форму РА тяжелой степени, диагностированного в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (АКР). Ритуксимаб применяли в виде двух в/в инфузий с интервалом в 15 дней. Каждому курсу предшествовала внутривенная инфузия метилпреднизолона в дозе 100 мг. Одновременно все пациенты получали МТ внутрь. Кроме того, в исследовании WA17042 все пациенты одновременно получали

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

пероральные ГКС в дни 2–7 и в дни 8–14 после первой инфузии.

Критерии повторного лечения различались в исследованиях, с использованием одного из двух подходов: «Лечение до наступления ремиссии», при котором пациенты получали лечение не чаще чем один раз в 6 месяцев, если по шкале DAS28 (индекс активности заболевания) не была достигнута ремиссия (т. е. DAS28-ESR ≥ 2,6), и стратегия «Лечение по мере необходимости» (т. е. «лечение ПМН»), основанная на оценке активности заболевания и/или возобновлении клинических симптомов (количество опухших и болезненных суставов ≥ 8); лечение проводили не чаще, чем один раз в 16 недель.

В исследование WA17042 (REFLEX) было включено 517 пациентов, у которых наблюдали недостаточный ответ или непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО (резистентность к ФНО). Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых был достигнут ответ на терапию при оценке по показателю АКР20 на неделе 24. Пациенты получали ритуксимаб в дозе 2 × 1000 мг или плацебо. Пациенты находились под наблюдением после недели 24 на предмет долгосрочных конечных точек, включая радиографическую оценку на неделе 56. В течение этого времени пациенты могли получать дальнейшие курсы ритуксимаба в рамках протокола продленного исследования в открытом режиме. В соответствии с протоколом исследования в открытом режиме пациенты получали дальнейшие курсы, основанные на критериях «лечение ПМН».

В исследование WA17045 (SERENE) было включено 511 пациентов, у которых отмечали недостаточный ответ на МТ (резистентность к МТ) и которые не получали предшествующую терапию биологическими препаратами. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых был достигнут ответ на терапию при оценке по показателю АКР20 на неделе 24. Пациенты получали плацебо в дозе 2 × 500 мг или в/в инфузию ритуксимаба в дозе 2 × 1000 мг. Осуществляли последующее наблюдение за пациентами по долгосрочным конечным точкам после недели 24, пациенты могли получать дальнейшие курсы ритуксимаба в соответствии с критерием «лечение до ремиссии». Сравнение доз активных препаратов проводили на неделе 48.

Результаты оценки активности заболевания

В этих исследованиях применение ритуксимаба (2 × 1000 мг) значимо увеличивало долю пациентов, у которых было достигнуто улучшение в соответствии с критериями АКР как минимум на 20 %, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию МТ (см. таблицу 9). Во всех исследованиях программы разработки терапевтическая польза была аналогичной у пациентов, независимо от возраста, пола, площади поверхности тела, расовой принадлежности, количества предшествующих курсов терапии и статуса заболевания. У пациентов с положительным результатом серологического исследования на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

связанные с заболеванием аутоантитела (ревматоидный фактор [РФ] и/или антитела к циклическому цитрулиновому пептиду [ЦЦП]) была продемонстрирована стабильно высокая эффективность по сравнению с монотерапией МТ во всех исследованиях. Эффективность у пациентов с положительным результатом серологического исследования была выше, чем у пациентов с отрицательным результатом, у которых эффективность оказалась умеренной.

Клинически и статистически значимое улучшение также отмечали по всем отдельным компонентам ответа по критериям АКР (число болезненных и припухших суставов, общая оценка пациентом и врачом, баллы индекса инвалидизации [HAQ], оценка боли и С-реактивного белка [мг/дл]).

Таблица 9. Перекрестное сравнение ответов по критериям АКР в исследованиях (ITT популяция)

	Временная точка	**Ответ по критериям АКР**	**Плацебо + МТ**	**Ритуксимаб + МТ (2 × 1000 мг)**
Исследование WA17042 **(резистентность к ФНО)**	Неделя 24		n = 201	n = 298
		АКР20	36 (18 %)	153 (51 %)***
		АКР50	11 (5 %)	80 (27 %)***
		АКР70	3 (1 %)	37 (12 %)***
Исследование WA17045 **(резистентность к МТ)**	Неделя 24		n = 172	n = 170
		АКР20	40 (23 %)	86 (51 %)***
		АКР50	16 (9 %)	44 (26 %)***
		АКР70	9 (5 %)	17 (10 %)
Значимое отличие от плацебо в первичной временной точке: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$ *** $p \leq 0,0001$.				

У пациентов, получавших ритуксимаб, отмечали значимо более выраженное снижение балла активности заболевания (DAS28), чем у пациентов, получавших монотерапию МТ. Хороший или умеренный ответ по критериям Европейской лиги по борьбе с ревматизмом [EULAR] был достигнут у значимо большего числа пациентов, получавших ритуксимаб, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию МТ (см. таблицу 10).

Таблица 10. Перекрестное сравнение ответов по DAS28-ESR и EULAR в исследованиях (ITT популяция)

	Плацебо + МТ	**Ритуксимаб + МТ (2 × 1000 мг)**
Исследование WA17042 (резистентность к ФНО)		
Изменение DAS28 на неделе 24		
n	n = 201	n = 298
Среднее отклонение от исходных значений	–0.4	–1.9***

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ № 4319879)

	Плацебо + МТ	Ритуксимаб + МТ (2 × 1000 мг)
Ответ по критериям EULAR (неделя 24) n Умеренный Хороший	n = 201 20 % 2 %	n = 298 50 %*** 15 %**
Исследование WA17045 (резистентность к МТ) Изменение DAS28 на неделе 24 n Среднее отклонение от исходных значений Ответ по критериям EULAR (неделя 24) n Умеренный Хороший	 n = 171 –0.8 n = 172 29 % 5 %	 n = 168 –1.7*** n = 170 51 %*** 12 %***

Значимое отличие от плацебо в первичной временной точке: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ *** $p \leq 0,0001$.

Ингибирование повреждения суставов

В исследованиях WA17042 и WA17047 структурное повреждение суставов оценивали радиографически по изменению модифицированного общего балла по Шарпу (TSS) и его компонентов — балла эрозии и балла сужения суставной щели.

В исследовании WA17042, проведенном с участием пациентов с резистентностью к ФНО, получавших ритуксимаб в комбинации с МТ, было продемонстрировано значимо менее выраженное радиографическое прогрессирование через 56 недель, чем у пациентов из группы монотерапии МТ. У большей доли пациентов, получавших ритуксимаб, также наблюдали отсутствие прогрессирования эрозий через 56 недель.

В исследовании WA17047 с участием пациентов, ранее не получавших МТ (755 пациентов с ранним РА продолжительностью от 8 недель до 4 лет), оценивали профилактику структурных повреждений суставов в качестве первичной цели (см. раздел «Особые указания»). Пациенты получали плацебо в дозе 2 × 500 мг или в/в инфузию ритуксимаба в дозе 2 × 1000 мг. Начиная с недели 24 пациенты могли получать дальнейшие курсы ритуксимаба (или плацебо до недели 104) на основании критерия «лечение до ремиссии». Первичная конечная точка «изменение модифицированного общего балла по Шарпу (TSS)» продемонстрировала, что только при лечении ритуксимабом в дозе 2 × 1000 мг в комбинации с МТ наблюдалось значимое снижение скорости прогрессирования повреждения суставов (ППС) через 52 недели по сравнению с лечением комбинацией плацебо + МТ (см. таблицу 11). Снижение ППС было вызвано главным образом значимым уменьшением изменения балла эрозии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Ингибирование скорости прогрессирования повреждения суставов также отмечали при долгосрочном наблюдении. В исследовании WA17042 радиографический анализ через 2 года продемонстрировал значимое снижение прогрессирования структурного повреждения суставов у пациентов, получавших ритуксимаб (2 × 1000 мг) + МТ, по сравнению с монотерапией МТ, а также значимо более высокую долю пациентов с отсутствием прогрессирования повреждения суставов за 2-летний период.

Таблица 11. Радиографические результаты через 1 год в исследованиях WA17042 и WA17047 (mITT популяция)

	Плацебо + МТ	**Ритуксимаб + МТ (2 × 1000 мг)**
Исследование WA17042 (резистентность к ФНО)	*n = 184*	*n = 273*
Среднее отклонение от исходных значений:		
Модифицированный общий балл по Шарпу	2,30	1,01*
Балл эрозии	1,32	0,60*
Индекс сужения суставной щели	0,98	0,41**
Доля пациентов с отсутствием изменений в результатах рентгенографического исследования	46 %	53 %, Н/З
Доля пациентов с отсутствием изменения эрозии	52 %	60 %, Н/З
Исследование WA17047 (пациенты ранее не получали лечение МТ)	*n = 232*	*n = 244*
Среднее отклонение от исходных значений:		
Модифицированный общий балл по Шарпу	1,079	0,359**
Балл эрозии	0,738	0,233***
Индекс сужения суставной щели	0,341	0,126
Доля пациентов с отсутствием изменений в результатах рентгенографического исследования	53 %	64 %*
Доля пациентов с отсутствием изменения эрозии	55 %	67 %*

Радиографические результаты оценивали на неделе 52 в исследовании WA17047 и на неделе 56 в исследовании WA17042.
150 пациентов, изначально рандомизированных в группу плацебо + МТ в исследовании WA17042, получили как минимум один курс ритуксимаба + МТ за один год.
* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.
Сокращения: Н/З = незначимо.

Результаты оценки качества жизни

Пациенты, получавшие ритуксимаб, сообщили об улучшении всех исходов, сообщенных пациентами (опросники HAQ-DI, FACIT-Fatigue и SF-36 [Short Form-36 краткий опросник по качеству жизни]). У пациентов, получавших ритуксимаб, отмечали значимое снижение индекса инвалидизации (HAQ-DI), утомляемости (FACIT-Fatigue) и улучшение в домене физического состояния здоровья по опроснику SF-36 по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию МТ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Таблица 12. Перекрестное сравнение ответов HAQ-DI и FACIT-Fatigue в исследованиях

	Плацебо + МТ[1]	**Ритуксимаб+МТ[1] (2 × 1000 мг)**
Исследование WA17042 (резистентность к ФНО)	n = 201	n = 298
Среднее отклонение от исходных значений показателя HAQ[a] на неделе 24	–0,1	–0,4***
% пациентов с МКЗР показателей HAQ на неделе 24	20 %	51 %
Среднее отклонение от исходных значений показателя FACIT-Fatigueb на неделе 24	–0,5	–9,1
Исследование WA17045 (резистентность к МТ)	n = 172[a] (170)[b]	n = 170[a] (168)[b]
Среднее отклонение от исходных значений показателя HAQ[a] на неделе 24	–0,21	–0,42***
% пациентов с МКЗР показателей HAQ на неделе 24	48 %	58 %*
Среднее отклонение от исходных значений показателя FACIT-Fatigueb на неделе 24	2,7	6,4***

[a] Опросники для оценки состояния здоровья (HAQ).
[b] Функциональная оценка терапии хронических заболеваний (FACIT-Fatigue).
Значимое отличие от плацебо в первичной временной точке: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ *** $p \leq 0,0001$.
(Критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля (КМХ) для категориального изменения, ANOVA для среднего отклонения от исходных значений; стоит отметить, что отображаются нескорректированные средние отклонения от исходных значений).
Сокращения: МКЗР = минимальное клинически значимое различие.

Таблица 13. Перекрестное сравнение результатов по краткой форме опросника по здоровью (SF-36) в исследованиях

	Плацебо + МТ[1]	**Ритуксимаб+МТ[1] (2 × 1000 мг)**
Исследование WA17042 (резистентность к ФНО)	n = 197	n = 294
Физическое здоровье		
Среднее отклонение от исходных значений на неделе 24	0,9	5,8***
% пациентов с МКЗР на неделе 24	13 %	48 %***
Психическое здоровье		
Среднее отклонение от исходных значений на неделе 24	1,3	4,7**
% пациентов с МКЗР на неделе 24	20 %	38 %**
Исследование WA17045 (резистентность к МТ)	n = 147	n = 155
Физическое здоровье		
Среднее отклонение от исходных значений на неделе 24	2,7	5,9***
% пациентов с МКЗР на неделе 24	31 %	48 %
Психическое здоровье		
Среднее отклонение от исходных значений на неделе 24	2,1	4,4**
% пациентов с МКЗР на неделе 24	24 %	35 %*

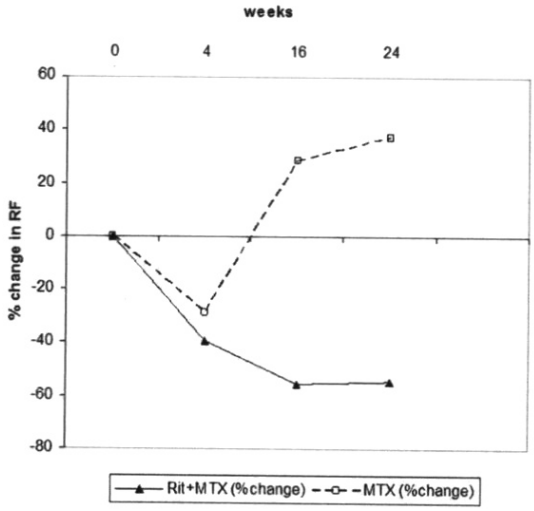
Сокращения: МКЗР = минимальная клинически значимая разница, определяемая как увеличение более чем на 6,33 для оценки психического здоровья и более чем на 5,42 для оценки физического здоровья, % пациентов в зависимости от числа пациентов, подлежащих оценке (N).
Значимое отличие от плацебо в первичной временной точке: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$, *** $p \leq 0,0001$ (критерий СМН для категориального изменения, ANOVA для среднего отклонения от исходных значений; стоит отметить, что отображаются нескорректированные средние отклонения от исходных значений).

Лабораторные оценки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

У пациентов с положительным результатом исследования на РФ после лечения ритуксимабом во всех трех исследованиях отмечали заметное снижение концентрации ревматоидного фактора (диапазон 45-64 %, см. рисунок 1).

Рис. 1. Изменение общей концентрации РФ в динамике в исследовании 1 в процентах (ITT популяция, пациенты с положительным результатом анализа на РФ)



Обозначения: weeks = недель; % change in RF = % изменения уровня РФ; Rit+MTX (% change) = Ритуксимаб + МТ (изменение в%); MTX (%change) = МТ (изменение в %).

Как правило, концентрации общего иммуноглобулина в плазме крови, общее число лимфоцитов и число лейкоцитов оставались в пределах нормы после лечения ритуксимабом, за исключением транзиторного снижения числа лейкоцитов в течение первых 4 недель после терапии. У пациентов с РА титры антигенспецифических антител IgG к антигенам вирусов эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы, столбнячному анатоксину, антигенам вируса гриппа и пневмококка *Streptococcus pneumoniae* оставались стабильными в течение 24 недель после лечения ритуксимабом.

У пациентов, включенных в клиническое исследование, оценивали влияние ритуксимаба на различные биомаркеры. В этом дополнительном исследовании оценивали влияние однократного курса лечения ритуксимабом на уровни биохимических маркеров, включая маркеры воспаления (интерлейкин 6, С-реактивный белок, сывороточный амилоидный белок типа А, изотипы А8 и А9 белка S100), выработку аутоантител (РФ и антитела к циклическому цитрулиновому пептиду (иммуноглобулин) и метаболизм костной ткани (остеокальцин и N-концевой пептид проколлагена 1-го типа [P1NP]). Лечение ритуксимабом в качестве монотерапии или в комбинации с МТ или циклофосфамидом значимо снижало уровни воспалительных маркеров по сравнению с монотерапией МТ в течение первых 24 недель наблюдения. В группах ритуксимаба уровни маркеров

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

метаболизма костной ткани, остеокальцина и P1NP значимо повысились по сравнению с соответствующими показателями в группе, получавшей монотерапию МТ.

Долгосрочная эффективность при повторных курсах терапии

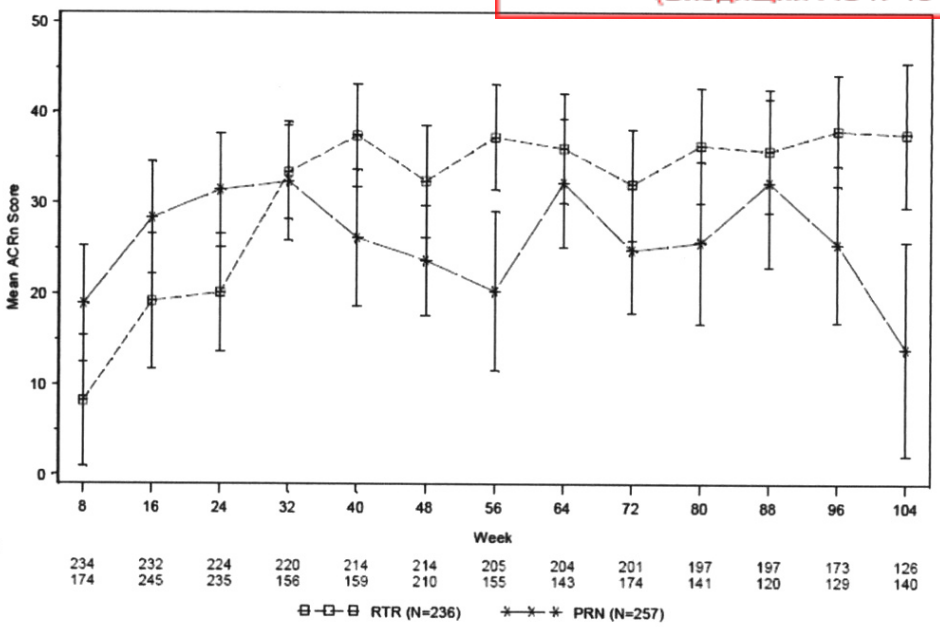
В клинических исследованиях пациенты получали повторное лечение в соответствии со стратегией «лечение до ремиссии» или «лечение ПМН». Повторные курсы терапии ритуксимабом поддерживали или улучшали эффективность лечения, независимо от стратегии лечения («лечение до ремиссии» или «лечение ПМН») (см. рисунок 2). Тем не менее «лечение до ремиссии» в целом обеспечивало лучший ответ и более тщательный контроль активности заболевания, на что указывает динамика изменения показателей АКРn, DAS28-ESR и HAQ-DI. Пациенты, получавшие лечение ПМН, также отмечали повторное возникновение симптомов заболевания между курсами, о чем свидетельствуют показатели DAS28-ESR, близкие к уровням до лечения перед каждым курсом (см. таблицу 14).

Таблица 14. Перекрестное сравнение результатов по краткой форме опросника по здоровью (SF-36) в исследованиях

Популяция	Параметр	C1	C2	C3	C4	C5
Лечение до ремиссии	*Среднее значение DAS на ИУ* *Медиана АКРn на ИУ*	n = 236 6,6 –	n = 218 4,9 22,7	n = 198 4,6 25,5	n = 156 4,6 26,5	n = 83 4,7 26,3
Лечение ПМН	*Среднее значение DAS на ИУ* *Медиана АКРn на ИУ*	n = 257 6,7 –	n = 182 6,2 –5,3	n = 139 6,2 –11,1	n = 85 5,9 –10,9	n = 39 6,0 –4,2
Положительное изменение показателя АКРn = улучшение.						

Рис. 2. График среднего показателя АКРn в динамике по критериям лечения (популяция с резистентностью к МТ)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)



Обозначения: Mean АКРn Score = Средний показатель АКРn; Week = Неделя;
N of Pts: = Число пациентов: RTR = ПЛР; PRN = ПМН; RTR (N = 236) = ПЛР (N = 236);
PRN (N = 257) = ПМН (N = 257);
Error bars displayed are 95 % confidence intervals about the mean. = Отображаемые величины ошибок представляют собой 95 % ДИ относительно среднего значения.
No imputation made for missing data = Без режима подстановки отсутствующих данных;
RTR = Re-treat to Remission = ПЛР повторное лечение до ремиссии.

Исследование с проведением 120-минутной инфузии (ML25641)

В многоцентровом открытом исследовании с одной группой 351 пациент с активным РА от средней до тяжелой степени, с недостаточным ответом хотя бы на один ингибитор фактора некроза опухоли и получавший МТ, должен был получить 2 курса ритуксимаба. Критериям включения в исследование отвечали пациенты, ранее не получавшие лечение ритуксимабом (n = 306), и пациенты, которые ранее получили 1–2 курса терапии ритуксимабом за 6–9 месяцев до начала исследования (n = 45).

Пациенты получили 2 курса ритуксимаба (2 × 1000 мг) + лечение МТ, первый курс проводили в дни 1–15, а второй курс – через 6 месяцев, в дни 168–182. Первую инфузию первого курса (инфузия в день 1) выполняли в течение 4,25 часа (255 минут). Вторую инфузию первого курса (инфузия в день 15) и обе инфузии во втором курсе (инфузия в день 168 и 182) выполняли в течение 2 часов (120 минут). Любого пациента, у которого возникала серьезная ИР при любой инфузии, исключали из исследования.

Первичная цель исследования заключалась в оценке безопасности введения второй инфузии первого исследуемого курса ритуксимаба в течение 2 часов (120 минут).

Частота развития ИР в день 15 составила 6,5 % (95 % ДИ: 4,1–9,7 %), что соответствует исторически наблюдаемой частоте. Серьезных ИР зарегистрировано не было. Данные, полученные для инфузий, проведенных в дни 168 и 182 (120-минутная инфузия),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

демонстрируют низкую частоту новых случаев ИР, сходную с исторически наблюдаемой частотой, без серьезных ИР (см. раздел «Побочное действие»).

Взрослые пациенты с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом

Индукция ремиссии у взрослых (исследование 1 при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) / микроскопическом полиангиите)

В исследование 1 при ГПА/МПА в общей сложности было включено 197 пациентов с тяжелым активным ГПА и МПА; они получали лечение в рамках многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования неменьшей эффективности с активным контролем. Возраст пациентов составлял от 15 лет и старше, у них был диагностирован активный ГПА (гранулематоз Вегенера) (75 % пациентов) тяжелой степени или МПА (24 % пациентов) в соответствии с критериями Конференции по достижению консенсуса в Чапел-Хилл. У 1 % пациентов тип ГПА и МПА был неизвестен.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для ежедневного перорального приема циклофосфамида (2 мг/кг/сутки) в течение 3–6 месяцев с последующим приемом азатиоприна или ритуксимаба (375 мг/м^2) один раз в неделю в течение 4 недель. Пациенты в обеих группах получали в/в пульс-терапию метилпреднизолоном (или другим ГКС в эквивалентной дозе) в дозе 1000 мг в сутки в течение 1–3 дней с последующим приемом преднизона внутрь (1 мг/кг/сутки, не более 80 мг/сутки). Постепенное снижение дозы преднизона должно было быть завершено через 6 месяцев после начала исследуемой терапии.

Первичным показателем исхода было достижение полной ремиссии через 6 месяцев, определяемой как Бирмингемский индекс активности васкулита для гранулематоза Вегенера (BVAS/WG) = 0 (при отсутствии терапии ГКС). Предусмотренный предел неменьшей эффективности для разницы между видами терапии составлял 20 %. Исследование продемонстрировало неменьшую эффективность ритуксимаба по сравнению с циклофосфамидом в отношении полной ремиссии через 6 месяцев (см. таблицу 15). Кроме того, частота полной ремиссии в группе ритуксимаба была значимо выше, чем расчетная частота полной ремиссии у пациентов с тяжелым ГПА и МПА, не получавших лечения или получавших только ГКС, на основании данных исторического контроля.

Эффективность наблюдали у пациентов с впервые диагностированным ГПА и МПА, а также у пациентов с рецидивом заболевания.

Таблица 15. Процент пациентов, достигших полной ремиссии через 6 месяцев (популяция в соответствии с назначенным лечением)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

	Ритуксимаб (n = 99)	Циклофосфамид (n = 98)	Различие между схемами терапии (Ритуксимаб-Циклофосфамид)
Показатель	63,6 %	53,1 %	10,6 %
95,1 %[b] ДИ	(54,1 %, 73,2 %)	(43,1 %; 63,0 %)	(–3,2 %; 24,3 %) [a]

[a] Была продемонстрирована неменьшая эффективность, поскольку нижняя граница (–3,2 %) была выше заранее определенного предела неменьшей эффективности (–20 %).
[b] 95,1 % доверительный уровень отражает дополнительное $\alpha = 0.001$ с учетом промежуточного анализа эффективности.

Поддерживающая терапия у взрослых пациентов (исследование 2 при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) / микроскопическом полиангиите)

В общей сложности 117 пациентов (88 с ГПА, 24 с МПА и 5 с АНЦА-ассоциированным васкулитом, ограниченным почками) в стадии ремиссии заболевания были рандомизированы в группы азатиоприна (59 пациентов) и ритуксимаба (58 пациентов) в многоцентровом проспективном контролируемом открытом исследовании. Возраст соответствующих критериям пациентов составил 21–75 лет, у них было впервые диагностировано заболевание или рецидивирующее заболевание в стадии полной ремиссии после комбинированной терапии ГКС + циклофосфамидом. Пациенты имели положительный результат анализа на АНЦА при постановке диагноза или в ходе заболевания и страдали гистологически подтвержденным некротизирующим васкулитом мелких сосудов с клиническим фенотипом ГПА/МПА или АНЦА-ассоциированным васкулитом, ограниченным почками, или обоими синдромами.

Терапия по индукции ремиссии включала в/в преднизон, применяемый по усмотрению исследователя, которому у некоторых пациентов предшествовала пульс-терапия метилпреднизолоном, и пульс-терапию циклофосфамидом до достижения ремиссии через 4–6 месяцев. В это время и в течение максимум 1 месяца после последней пульс-терапии циклофосфамидом пациентов рандомизировали для получения либо ритуксимаба (две в/в инфузии по 500 мг с интервалом в 2 недели [в день 1 и в день 15] с последующим введением в дозе 500 мг в/в один раз в 6 месяцев в течение 18 месяцев), либо азатиоприна (принимаемого внутрь в дозе 2 мг/кг/сутки в течение 12 месяцев, затем 1,5 мг/кг/сутки в течение 6 месяцев, и наконец – 1 мг/кг/сутки в течение 4 месяцев [завершение терапии через эти 22 месяца]). Доза преднизона постепенно снижалась и сохранялась на низком уровне (приблизительно 5 мг в сутки) в течение не менее 18 месяцев после рандомизации. Решение о снижении дозы преднизона и о прекращении терапии преднизоном через 18 месяцев принимал исследователь. Все пациенты находились под наблюдением до месяца 28 (10 или 6 месяцев соответственно после последней инфузии препаратами ритуксимаба или последней дозы азатиоприна). Профилактика пневмоцистной пневмонии требовалась всем пациентам с числом CD4+ Т-лимфоцитов менее 250 клеток на кубический миллиметр.

Первичным показателем исхода была частота серьезного рецидива в месяц 28.

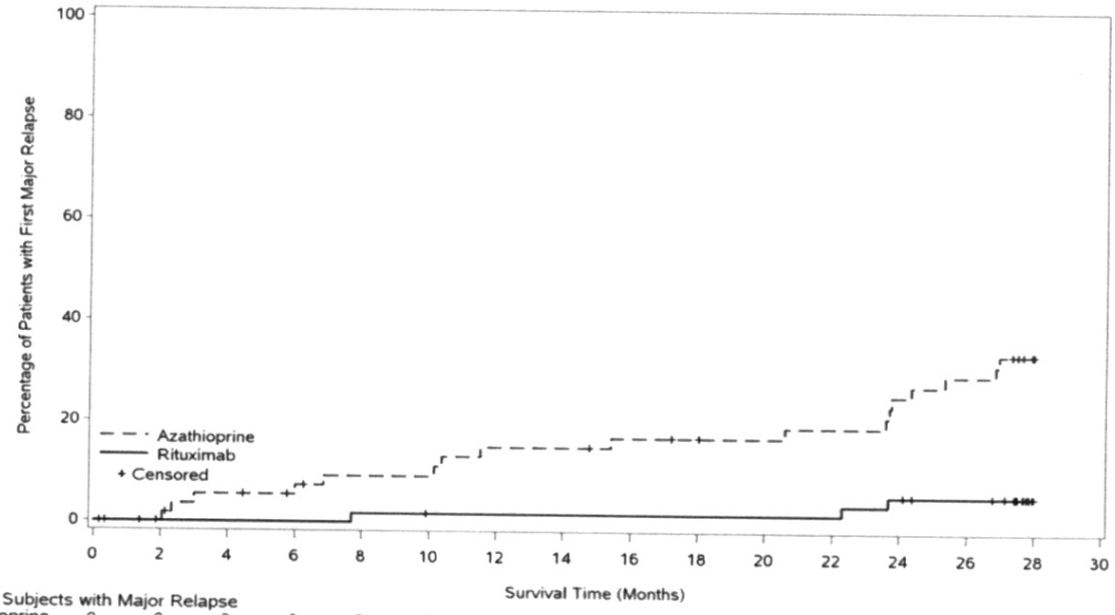
- Результаты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

В месяц 28 серьезный рецидив (определяемый как возобновление клинических и/или лабораторных признаков активности васкулита ([BVAS] > 0), которые могли приводить к развитию недостаточности или повреждению органов или представлять опасность для жизни) наступил у 3 пациентов (5 %) в группе ритуксимаба и у 17 пациентов (29 %) в группе азатиоприна (p = 0,0007). С поправкой на фактор стратификации с использованием модели пропорциональных рисков Кокса ритуксимаб снижал риск развития серьезного рецидива примерно на 86 % по сравнению с азатиоприном (ОР: 0,14; 95 % ДИ: 0,04; 0,47). Легкие рецидивы (не жизнеугрожающие и не вызывавшие серьезного повреждения органов) наступили у 7 пациентов в группе ритуксимаба (12 %) и у 8 пациентов в группе азатиоприна (14 %).

Кривые совокупной частоты возникновения рецидивов показали, что до первого серьезного рецидива прошло больше времени у пациентов, получавших ритуксимаб, начиная с месяца 2, и результат сохранялся до месяца 28 (см. рисунок 3).

Рис. 3. Совокупная частота новых случаев ко времени до первого серьезного рецидива



No. of Subjects with Major Relapse															
Azathioprine	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
No. of Subjects at Risk															
Azathioprine	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Обозначения: Percentage of Patients with First Major Relapse = Процент пациентов с первым большим рецидивом; Censored = Цензурировано; Survival Time (Months) = Выживаемость (месяцы);
No. of Subjects with Major Relapse = Число пациентов с серьезным рецидивом;
Azathioprine = Азатиоприн; Rituximab = Ритуксимаб; No. of Subjects at Risk = Число пациентов в группе риска.
Примечание: данные пациентов цензурировали в месяц 28, если у них не наступал рецидив.

Пациенты детского возраста с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом

Исследование WA25615 (PePRS) представляло собой многоцентровое открытое

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

неконтролируемое исследование в одной группе с участием 25 пациентов детского возраста (от 2 до 18 лет) с активным ГПА/МПА. Медиана возраста пациентов в исследовании составляла 14 лет (диапазон: 6–17 лет), и большинство пациентов (20/25 [80 %]) были женщинами. В общей сложности в начале исследования у 19 пациентов (76 %) отмечали ГПА и у 6 пациентов (24 %) – МПА. У 18 пациентов (72 %) было впервые диагностированное заболевание при включении в исследование (13 пациентов с ГПА и 5 пациентов с МПА) и у 7 пациентов отмечали рецидив заболевания (6 пациентов с ГПА и 1 пациент с МПА).

Дизайн исследования включал начальную фазу индукционной терапии для достижения ремиссии в течение 6 месяцев и фазу последующего наблюдения от 18 месяцев до 54 месяцев (4,5 года). Схема индукционной терапии для достижения ремиссии включала 4 еженедельные в/в инфузии ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2 площади поверхности тела в дни 1, 8, 15 и 22 исследования в комбинации с преднизолоном или преднизоном для приема внутрь в дозе 1 мг/кг/сутки (максимум 60 мг/сутки), сниженной до минимум 0,2 мг/кг/сутки (максимум 10 мг/сутки) к месяцу 6. После фазы индукционной терапии для достижения ремиссии пациенты могли получать последующие инфузии препаратами ритуксимаба через 6 месяцев или позже для поддержания ремиссии и контроля активности заболевания. Пациенты должны были получить минимум 3 дозы метилпреднизолона в/в (30 мг/кг/сутки, но не более 1 г/сутки) до первой в/в инфузии ритуксимаба. При наличии клинических показаний можно вводить дополнительные суточные дозы (до 3) метилпреднизолона в/в. Все 25 пациентов завершили все 4 инфузии один раз в неделю внутривенно в течение 6-месячной фазы индукционной терапии для достижения ремиссии. В общей сложности 24 из 25 пациентов завершили период последующего наблюдения в течение не менее 18 месяцев.

Цель этого исследования заключалась в оценке безопасности, фармакокинетических параметров и эффективности ритуксимаба у пациентов детского возраста с ГПА/МПА (от ≥ 2 до 18 лет). Цели по оценке эффективности в исследовании были поисковыми и в основном оценивались с использованием шкалы активности васкулитов у пациентов детского возраста (PVAS).

Таблица 16. Исследование WA25615 (PePRS) – ремиссия по визуальной аналоговой шкале зуда (PVAS) через 6, 12 и 18 месяцев

Время до последующего	Число пациентов с ответом при ремиссии	95 %ДИ[a]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

наблюдения	PVAS* (частота ответа [%]) n = 25	
6 месяцев	14 (56,0 %)	34,9 %; 75,6 %
12 месяцев	23 (92,0 %)	74,0 %; 99,0 %
18 месяцев	25 (100,0 %)	86,3 %; 100,0 %

*Ремиссия по PVAS определяется как балл 0 по PVAS в сочетании с достигнутым снижением дозы ГКС до 0,2 мг/кг/сутки (или 10 мг/сутки, в зависимости от того, что ниже), или как балл 0 по PVAS при двух последовательных измерениях с интервалом не менее 4 недель, независимо от дозы ГКС.
α Результаты оценки эффективности являются поисковыми, и для этих конечных точек формального статистического тестирования не проводили.

Кумулятивная доза глюкокортикостероидов (в/в и пероральных) через 6 месяцев

Клинически значимое снижение медианы общей дозы пероральных ГКС наблюдалось с недели 1 (медиана = 45 мг дозы аналога преднизона [межквартильный размах (IQR): 35–60]) до месяца 6 (медиана = 7,5 мг [IQR: 4–10]) и впоследствии сохранялось до месяца 12 (медиана = 5 мг [IQR: 2–10]) и месяца 18 (медиана = 5 мг [IQR: 1–5]).

Лечение в период последующего наблюдения

После 6-месячной фазы индукционной терапии для достижения ремиссии пациенты, которые не достигли ремиссии или имели прогрессирующее заболевание или обострение, не поддающееся контролю посредством монотерапии ГКС, получали дополнительное лечение ГПА/МПА, которое могло включать ритуксимаб и/или другие методы лечения на усмотрение исследователя.

Четырнадцать (14) из 25 пациентов (56 %) получали дополнительную терапию ритуксимабом через 6 месяцев или позже, до месяца 18,5 пациентов получали 4 дозы (375 мг/м^2) ритуксимаба один раз в неделю примерно каждые 6 месяцев; 5 пациентов получали однократную дозу (375 мг/м^2) ритуксимаба каждые 6 месяцев, а еще 4 пациента получали различные другие дозы/схемы лечения ритуксимабом в соответствии с указаниями лечащего врача. Из 14 пациентов у 9 была достигнута ремиссия по PVAS через 6 месяцев, и ремиссия наблюдалась до месяца 18; у 4 пациентов ремиссия была достигнута в период с месяца 6 по месяц 12 и сохранялась до месяца 18. У одного пациента ремиссии была впервые достигнута в период между месяцами 12 и 18.

Пузырчатка обыкновенная

Исследование 1 при пузырчатке обыкновенной (исследование ML22196)

В данном многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании оценивали эффективность и безопасность ритуксимаба в комбинации с краткосрочной терапией низкими дозами ГКС (преднизон) у пациентов с впервые диагностированной пузырчаткой средней или тяжелой степени (74 – пузырчатка обыкновенная и 16 – эксфолиативная пузырчатка [ЭП]). Возраст пациентов составил 19–79 лет, они ранее не получали лечения по поводу пузырчатки. В популяции пациентов с пузырчаткой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Вкладыш МЗ №4319879)

обыкновенной у 5 (13 %) пациентов в группе ритуксимаба и 3 (8 %) пациентов в группе стандартной дозы преднизона отмечали заболевание средней степени тяжести, и у 33 (87 %) пациентов в группе ритуксимаба и 33 (92 %) пациентов в группе стандартной дозы преднизона было зарегистрировано заболевание тяжелой степени согласно классификации тяжести заболевания по критериям Хармана.

Пациенты были стратифицированы по исходной степени тяжести заболевания (средняя или тяжелая) и рандомизированы в соотношении 1:1 для получения ритуксимаба и преднизона в низкой или стандартной дозе. Пациенты, рандомизированные в группу ритуксимаба, получали начальную внутривенную инфузию ритуксимаба в дозе 1000 мг в день 1 исследования в комбинации с преднизоном для приема внутрь в дозе 0,5 мг/кг/сутки, которая постепенно снижалась в течение 3 месяцев, если у них наблюдалось заболевание средней степени тяжести, или в дозе 1 мг/кг/сутки, которая постепенно снижалась в течение 6 месяцев, если у них наблюдалось заболевание тяжелой степени, и вторую внутривенную инфузию в дозе 1000 мг в день 15 исследования. Поддерживающие в/в инфузии ритуксимаба в дозе 500 мг проводили в месяцы 12 и 18. Пациенты, рандомизированные в группу со стандартной дозой преднизона, получали начальную дозу преднизона 1 мг/кг/сутки внутрь с последующим постепенным снижением в течение 12 месяцев, если у них наблюдалось заболевание средней степени тяжести, или дозу 1,5 мг/кг/сутки с последующим постепенным снижением в течение 18 месяцев, если у них регистрировали заболевание тяжелой степени. Пациенты в группе ритуксимаба, у которых наступил рецидив, могли получить дополнительную инфузию ритуксимаба в дозе 1000 мг в комбинации с возобновленной или повышенной дозой преднизона. Поддерживающие инфузии и инфузии в связи с рецидивом выполняли не ранее чем через 16 недель после предыдущей инфузии.

Первичной целью исследования было достижение полной ремиссии (полная эпителизация и отсутствие новых и/или установленных очагов поражения) в месяц 24 без применения преднизона в течение 2 и более месяцев (полная ремиссия без терапии [ПРб/т] в течение ≥ 2 месяцев). Другие показатели оценки эффективности включали оценку тяжелых и умеренных рецидивов (степень тяжести определялась по критериям Хармана, а рецидив определялся как появление ≥ 3 новых очагов поражения в месяц, которые не исчезали спонтанно в течение 1 недели, или распространение уже существующих очагов поражения у пациента, который достиг контроля заболевания), оценку общей медианы кумулятивной дозы преднизона и медианы длительности полной ремиссии после терапии ГКС.

Результаты исследования 1 при пузырчатке обыкновенной

В исследовании было продемонстрировано превосходство ритуксимаба и низких доз

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

преднизона над стандартной дозой преднизона в достижении ПРб/т ≥ 2 месяцев в месяц 24 у пациентов с пузырчаткой обыкновенной (см. таблицу 17). Кроме того, в месяц 24 доля пациентов с ПО, у которых наблюдалась ПРб/т ≥ 3 месяцев была выше в группе ритуксимаба и низкой дозы преднизона по сравнению с группой стандартной дозы преднизона (34 пациента [90 %] по сравнению с 10 пациентами [28 %], значение p < 0,0001).

Таблица 17. Процент пациентов с пузырчаткой обыкновенной, достигших полной ремиссии без применения терапии ГКС в течение 2 или более месяцев в месяц 24 (популяция в соответствии с назначенным лечением – пузырчатка обыкновенная)

	Ритуксимаб + Преднизон N = 38	**Преднизон N = 36**	**Значение p[a]**
Число пациентов с ответом (частота ответа [%])	34 (90 %)	10 (28 %)	< 0,0001
[a] Значение p получено с использованием точного критерия Фишера со средней p-коррекцией.			

Ритуксимаб был признан стероидсберегающим на основании времени, в течение которого пациенты с пузырчаткой обыкновенной не получали терапию ГКС, и совокупного объема потребления ГКС в группе ритуксимаба по сравнению с группой стандартной дозы преднизона.

Время без терапии глюкокортикостероидов

Среди пациентов с пузырчаткой обыкновенной, у которых в месяц 24 наблюдался ответ на терапию, медиана продолжительности ПРб/т > 2 месяцев в группе ритуксимаба составляла 498,5 дней по сравнению со 125 днями в группе со стандартной дозой преднизона.

Объем потребления глюкокортикостероидов

Медиана (мин., макс.) кумулятивной дозы преднизона в месяц 24 составила 5800 мг (2304, 29303) в группе ритуксимаба по сравнению с 20 520 мг (2409, 60 565) в группе со стандартной дозой преднизона.

Рецидивы тяжелой или умеренной степени

В месяц 24 у 9 (24 %) пациентов с пузырчаткой обыкновенной в группе ритуксимаба наблюдали как минимум один рецидив умеренной и тяжелой степени по сравнению с 18 (50 %) пациентами с пузырчаткой обыкновенной в группе со стандартной дозой преднизона.

Исследование 2 при пузырчатке обыкновенной (Исследование WA29330)

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с двойной имитацией и активным препаратом сравнения оценивали эффективность и безопасность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

ритуксимаба по сравнению с ММФ у пациентов с пузырчаткой обыкновенной средней и тяжелой степени, получавших преднизон внутрь в дозе 60–120 мг/сутки или его эквивалент (1,0–1,5 мг/кг/сутки) при включении в исследование с постепенным снижением дозы до 60 или 80 мг/сутки к дню 1. У пациентов был подтвержден диагноз пузырчатка обыкновенная в течение предыдущих 24 месяцев, отмечали признаки заболевания средней или тяжелой степени (определяемые как общая оценка активности по индексу площади заболевания пузырчаткой [PDAI], равная ≥ 15). Исследование включало период скрининга продолжительностью до 28 дней, 52-недельный период лечения в двойном слепом режиме и 48-недельный период последующего наблюдения за безопасностью.

135 пациентов были рандомизированы для получения лечения препаратами ритуксимаба в дозе 1000 мг в день 1, день 15, на неделе 24 и неделе 26 или ММФ внутрь в дозе 2 г/сутки (начиная с дозы 1 г/сутки в день 1, с титрованием для достижения целевой дозы 2 г/сутки к неделе 2) в течение 52 недель в комбинации с начальной дозой 60 или 80 мг преднизона для приема внутрь с целью постепенного снижения дозы до 0 мг/сутки к неделе 24. Рандомизацию стратифицировали по длительности пузырчатки обыкновенной (в пределах 1 года до скрининга или более 1 года) и географическому региону. В ходе исследования для оценки эффективности и безопасности использовали подход двойной оценки, чтобы предотвратить потенциальное раскрытие информации.

Первичная цель данного исследования заключалась в оценке на неделе 52 эффективности ритуксимаба по сравнению с ММФ в достижении стойкой полной ремиссии, определяемой как достижение заживления поражений без возникновения новых активных поражений (т. е. оценка активности по PDAI составила 0) во время лечения преднизоном в дозе 0 мг/сутки или его эквивалентом и сохранение этого ответа в течение не менее 16 недель подряд в ходе 52-недельного периода лечения (см. таблицу 18).

Вторичные цели оценки эффективности ритуксимаба по сравнению с ММФ включали кумулятивную дозу пероральных ГКС, общее количество обострений заболевания и изменение качества жизни, связанного со здоровьем, по данным индекса качества жизни при заболеваниях кожи.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Результаты исследования 2 при пузырчатке обыкновенной

В исследовании было продемонстрировано превосходство ритуксимаба над ММФ в комбинации с курсом пероральных ГКС со снижением дозы для достижения ПРб/т ≥ 16 недель на неделе 52 у пациентов с пузырчаткой обыкновенной (см. таблицу 18).

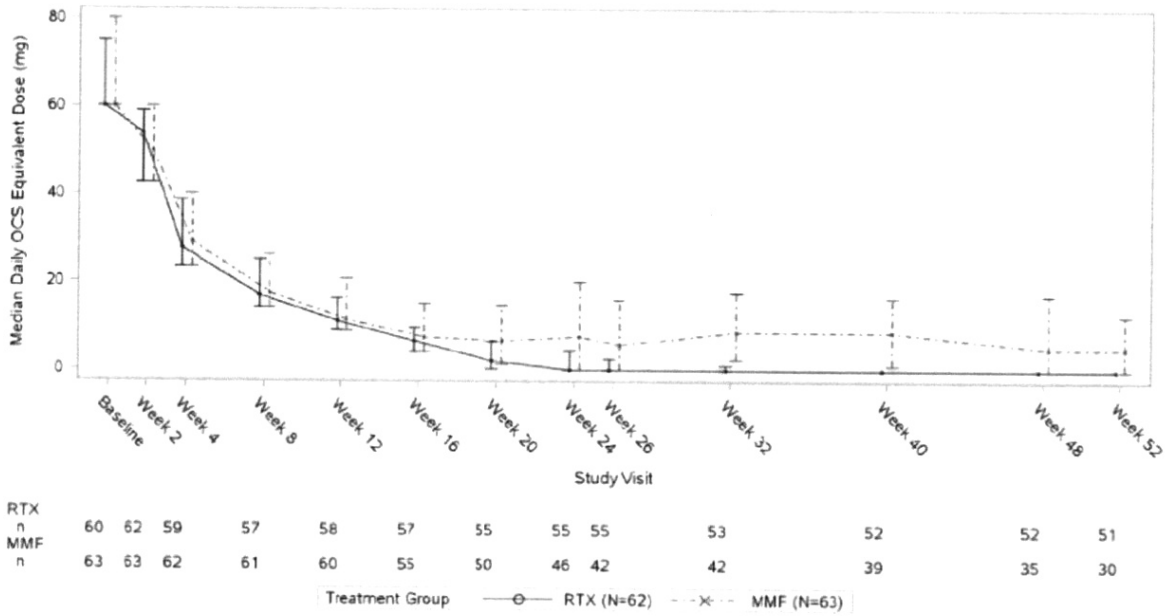
Таблица 18. Процент пациентов с пузырчаткой обыкновенной, достигших устойчивой полной ремиссии без применения терапии ГКС в течение 16 или более недель на неделе 52 (модифицированная популяция в соответствии с назначенным лечением)

	Ритуксимаб (N = 62)	**ММФ (N = 63)**	**Различие (95 % ДИ)**	**Значение p**
Число пациентов с ответом (частота ответа [%])	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %; 45,15 %)	< 0,0001
Сокращения: PDAI = индекс площади заболевания пузырчаткой. Для расчета значения p используется критерий КМХ.				

Объем потребления глюкокортикостероидов

Кумулятивная доза пероральных ГКС была значимо ниже у пациентов, получавших ритуксимаб. Медиана (мин., макс.) кумулятивной дозы преднизона на неделе 52 составила 2775 мг (450, 22 180) в группе ритуксимаба по сравнению с 4005 мг (900, 19 920) в группе ММФ (p = 0,0005). Медиана суточной дозы пероральных ГКС с течением времени демонстрирует стероидосберегающий эффект ритуксимаба (см. рисунок 4).

Рис. 4. Медиана суточной дозы пероральных ГКС по визитам



Обозначения: Median Daily OCS Equivalent Dose (mg) = Медиана суточной дозы эквивалента пероральных кортикостероидов (мг); Study Visit = Визит в рамках исследования;
Baseline = ИУ; Week 2 = Неделя 2; RTX n = Ритуксимаб, n; MMF n = ММФ, n;
Treatment Group = Группа лечения; RTX (N = 62) = Ритуксимаб (N = 62); MMF (N = 63) = ММФ (N = 63).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Обострение заболевания

Общее количество обострений заболевания было значимо ниже у пациентов, получавших ритуксимаб (6 по сравнению с 44, $p < 0,0001$); число пациентов с по меньшей мере одним обострением заболевания было меньше (8,1 % по сравнению с 41,3 %).

Индекс качества жизни при заболеваниях кожи

Отмечали значимо более выраженное улучшение связанного со здоровьем качества жизни, оцениваемого с помощью индекса качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI), у пациентов, получавших ритуксимаб (расчетное среднее отклонение от исходных значений = –8,87) по сравнению с ММФ (расчетное среднее отклонение от исходных значений = –6,00) ($p < 0,05$) на неделе 52.

В ретроспективном анализе на неделе 52 61,7 % пациентов в группе ритуксимаба достигли оценки 0 баллов по DLQI (что указывает на отсутствие ухудшения качества жизни, связанного со здоровьем) по сравнению с 25,0 % пациентов в группе ММФ.

Иммуногенность

При применении ритуксимаба возможно развитие иммунного ответа.

Результаты анализа иммуногенности, в частности количество пациентов с положительным результатом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) на антитела к ритуксимабу, могут зависеть от различных факторов, таких как чувствительность и специфичность анализа, манипуляции с забранными образцами, время забора образцов, сопутствующие препараты и характер основного заболевания. Учитывая вышеизложенное, сравнение частоты обнаружения антител к ритуксимабу и частоты обнаружения антител к другим биологическим препаратам может оказаться неинформативным.

Пациенты с ревматоидным артритом

В клинических исследованиях ритуксимаба у ~10 % пациентов с РА были выявлены антитела к препарату. У большинства пациентов возникновение антител к препарату не было связано с клиническим ухудшением состояния или с увеличением риска развития реакций на последующие инфузии. Наличие антител к препарату может быть связано с усугублением инфузионных или аллергических реакций после второй инфузии последующих циклов. Недостаточное снижение количества В-клеток после получения последующих циклов отмечалось редко.

Взрослые и дети с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом

В клиническом исследовании у взрослых с ГПА и МПА у 23 % (23/99) пациентов, получающих ритуксимаб во время индукционной терапии, и 18 % (6/34) пациентов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

получающих ритуксимаб во время поддерживающей терапии, были выявлены антитела к препарату.

В клиническом исследовании ритуксимаба у 16 % (4/25) детей были выявлены антитела к препарату. Ограниченные данные указывают на отсутствие сообщений о нежелательных реакциях у пациентов с выявленными антителами к препарату.

В клинических исследованиях не было установлено прямой связи или негативного влияния антител к препарату на безопасность и эффективность терапии у взрослых пациентов и детей с ГПА и МПА.

Пациенты с пузырчаткой обыкновенной

В исследовании 1 при пузырчатке обыкновенной к 18-му месяцу терапии суммарно у 56 % (19/34) пациентов, получающих ритуксимаб (14 случаев индуцированы терапией, 5 случаев усугублены на фоне лечения), были выявлены антитела к препарату.

В исследовании 2 при пузырчатке обыкновенной к 52 неделе терапии суммарно у 31,7 % (20/63) пациентов, получающих ритуксимаб, были выявлены антитела к препарату (19 случаев индуцированы терапией, 1 случай усугубления на фоне лечения).

В клинических исследованиях у пациентов с пузырчаткой обыкновенной не было установлено прямого негативного влияния присутствия антител к препарату на безопасность и эффективность терапии.

Фармакокинетика

Неходжкинская лимфома у взрослых пациентов

По данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с неходжкинской лимфомой при однократном или многократном введении ритуксимаба в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) неспецифический клиренс (CL_1), специфический клиренс (CL_2) (вероятно, связанные с В-клетками или опухолевой нагрузкой) и объем распределения в плазме (V_1) составляют 0,14 л/сутки, 0,59 л/сутки и 2,7 л соответственно. Медиана терминального периода полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 22 дня. Исходный уровень CD19-положительных клеток и размер опухолевого очага влияют на CL_2 ритуксимаба 375 мг/м^2 внутривенно (в/в) 1 раз в неделю, в течение 4 недель. Показатель CL_2 выше у пациентов с более высоким уровнем CD19-положительных клеток или большим размером опухолевого очага. Индивидуальная вариабельность CL_2 сохраняется и после коррекции размера опухолевого очага и уровня CD19-положительных клеток. Относительно небольшие изменения показателя V_1 зависят от величины площади поверхности тела (1,53–2,32 м^2) и от химиотерапии по схеме CHOP и составляют 27,1 % и 19,0 % соответственно. Возраст, пол, расовая принадлежность, общее состояние по шкале ВОЗ (Всемирной организации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

здравоохранения) не влияют на фармакокинетику ритуксимаба. Таким образом, коррекция дозы ритуксимаба в зависимости от вышеперечисленных факторов значимо не влияет на фармакокинетическую вариабельность.

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

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

<u>Распространенная CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта / лейкоз Беркитта (зрелый В-клеточный острый лейкоз) или беркиттоподобная лимфома у пациентов детского возраста</u>

В клиническом исследовании у пациентов детского возраста с распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта / лейкозом Беркитта (зрелым В-клеточным острым лейкозом) или беркиттоподобной лимфомой фармакокинетика была изучена в подгруппе из 35 пациентов в возрасте от 3 лет и старше. Фармакокинетика в двух возрастных группах (≥ 3 до < 12 лет и ≥ 12 до < 18 лет) была сопоставима.

После двух в/в инфузий ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2 во время каждого из двух индукционных циклов терапии (циклы 1 и 2) с последующим введением одной в/в инфузии ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2 во время каждого из циклов консолидационной терапии (циклы 3 и 4) максимальная концентрация была наибольшей после четвертой инфузии (цикл 2), среднее геометрическое значение составило 347 мкг/мл, последующее более низкое среднее геометрическое значение максимальной концентрации составило 247 мкг/мл (цикл 4). При применении данного режима дозирования сохранялись остаточные уровни ритуксимаба (средние геометрические: 41,8 мкг/мл [перед введением препарата в цикле 2; после цикла 1], 67,7 мкг/мл [перед введением препарата в цикле 3; после цикла 2] и 58,5 мкг/мл [перед введением препарата в цикле 4; после цикла 3]). Медиана периода полувыведения у пациентов детского возраста от 3 лет и старше составляла 26 дней.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Фармакокинетические характеристики ритуксимаба у пациентов детского возраста с распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта / лейкозом Беркитта (зрелым В-клеточным острым лейкозом) или беркиттоподобной лимфомой были сопоставимы с теми, которые наблюдались у взрослых пациентов с неходжкинской лимфомой.

Фармакокинетические данные для возрастной группы ≥ 6 месяцев до < 3 лет отсутствуют, однако прогноз популяционной фармакокинетики подтверждает сопоставимую системную экспозицию (AUC, C_{trough}) в этой возрастной группе и у пациентов в возрасте ≥ 3 лет (таблица 19). Меньший исходный размер опухоли связан с более высокой экспозицией вследствие более низкого значения, зависимого от времени клиренса, однако уровни системной экспозиции, на которые влияют различные размеры опухоли, остаются в диапазоне экспозиции, которая была эффективна и имела приемлемый профиль безопасности.

Таблица 19. Прогнозируемые фармакокинетические параметры после введения ритуксимаба у пациентов детского возраста с распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта / лейкозом Беркитта (зрелым В-клеточным острым лейкозом) или беркиттоподобной лимфомой

Возрастная группа	**≥ 6 месяцев до < 3 лет**	**≥ 3 до < 12 лет**	**≥ 12 до < 18 лет**
C_{trough} (мкг/мл)	47,5 (0,01–179)	51,4 (0,00–182)	44,1 (0,00–149)
$AUC_{циклы\ 1–4}$ (мкг*сут/мл)	13501 (278–31 070)	11609 (135–31 157)	11467 (110–27 066)

Результаты представлены в качестве медианы (мин-макс); значение C_{trough} представляет собой значение, полученное перед введением препарата в цикле 4.

Хронический лимфолейкоз

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

Ревматоидный артрит

После двух в/в инфузий по 1000 мг с двухнедельным перерывом средняя C_{max} ритуксимаба – 369 мкг/мл, средний $T_{1/2}$ – 19,2–20,8 дней, средний системный клиренс – 0,23 л/сутки и объем распределения в равновесном состоянии – 4,6 л. После проведения второй инфузии средняя C_{max} на 16–19 % выше по сравнению с первой инфузией. При проведении повторного курса лечения фармакокинетические параметры ритуксимаба сопоставимы с первым курсом лечения.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

Данные популяционного фармакокинетического анализа у взрослых и детей с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом после 4 инфузий ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2 1 раз в неделю представлены в таблице ниже.

Таблица 20. Популяционный фармакокинетический анализ у взрослых и детей с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом

Параметр	**Дети с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом**	**Взрослые с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом**
Количество пациентов	25	97
Медиана $T_{1/2}$, дни	22	23
Средний клиренс (л/сутки)	0,221	0,313
Объем распределения, л	2,27	4,5

Фармакокинетические параметры ритуксимаба у взрослых при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите были практически такими же, как при ревматоидном артрите.

Фармакокинетические параметры ритуксимаба у детей при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите были практически такими же, как у взрослых при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите, если принимать во внимание влияние площади поверхности тела на клиренс и параметры объема распределения.

Пузырчатка обыкновенная

Данные популяционного фармакокинетического анализа после 4 инфузий ритуксимаба в дозе 1000 мг на 1-й, 15-й, 168-й и 182-й дни исследования по оценке эффективности и безопасности ритуксимаба по сравнению с ММФ в лечении пациентов с активной формой пузырчатки обыкновенной средней или тяжелой степени тяжести представлены в таблице ниже.

Таблица 21. Популяционный фармакокинетический анализ у взрослых пациентов с пузырчаткой обыкновенной

Параметр	**Курс терапии**	
	1-й курс: доза 1000 мг день введения 1 и день введения 15	**2-й курс: доза 1000 мг день введения 168 и день введения 182**
Медиана $T_{1/2}$, дни	21,1	26,2
Средний клиренс (л/сутки)	391	247
Объем распределения, л	3,52	3,52

После первого курса терапии фармакокинетические параметры ритуксимаба у пациентов с пузырчаткой обыкновенной были практически такими же, как у пациентов при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите и при ревматоидном артрите. После второго курса терапии средний клиренс ритуксимаба снизился на 28 %, в то время как центральный объем распределения не изменился.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пол

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

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Фармакокинетические данные у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

Дети

Влияние площади поверхности тела на фармакокинетику ритуксимаба оценивалось в популяционном фармакокинетическом анализе данных пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом, который включал 9 детей (≥ 6 лет до < 12 лет) и 16 подростков (от 12 лет до < 18 лет). Площадь поверхности тела была значимой ковариатой, влияющей на фармакокинетику ритуксимаба.

Показания к применению

Неходжкинская лимфома

Рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная лимфома у взрослых пациентов.

Фолликулярная лимфома III–IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее не леченных взрослых пациентов.

Фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию у взрослых пациентов.

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

Распространенная CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта / лейкоз Беркитта (зрелый В-клеточный острый лейкоз) или беркиттоподобная лимфома в комбинации с химиотерапией у ранее не леченных пациентов детского возраста (≥ 6 месяцев до < 18 лет).

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

получавших стандартную терапию.

Рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией.

Ревматоидный артрит

Среднетяжелый и тяжелый ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО-α), в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

Тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита у взрослых в комбинации с глюкокортикостероидами.

Тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита у пациентов детского возраста (≥ 2 лет до < 18 лет) в комбинации с глюкокортикостероидами для индукции ремиссии.

Пузырчатка обыкновенная *(Pemphigus vulgaris)*

Пузырчатка обыкновенная средней или тяжелой степени тяжести.

Противопоказания

Гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата или белкам мыши.

Острые тяжелые инфекционные заболевания.

Выраженный первичный или вторичный иммунодефицит.

Детский возраст до 6 месяцев для пациентов с В-клеточной неходжкинской лимфомой.

Детский возраст до 2 лет для пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом.

Детский возраст до 18 лет для пациентов с неходжкинской лимфомой (за исключением CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта / лейкоза Беркитта (зрелого В-клеточного острого лейкоза) или беркиттоподобной лимфомы), хроническим лимфолейкозом, ревматоидным артритом и пузырчаткой обыкновенной (эффективность и безопасность не установлены).

Беременность и период грудного вскармливания.

Тяжелая сердечная недостаточность (класс IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [NYHA]) или тяжелое, неконтролируемое заболевание сердца при ревматоидном артрите, гранулематозе с полиангиитом, микроскопическом полиангиите и пузырчатке обыкновенной.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

С осторожностью

Дыхательная недостаточность в анамнезе или опухолевая инфильтрация легких; число циркулирующих злокачественных клеток > 25 тыс./мкл или высокая опухолевая нагрузка; нейтропения (менее 1,5 тыс./мкл); тромбоцитопения (менее 75 тыс./мкл), хронические инфекции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

Доклинических исследований фертильности не проводилось.

Контрацепция

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

Беременность

Иммуноглобулины G (IgG) способны проникать через плацентарный барьер.

Уровень В-клеток у новорожденных при назначении ритуксимаба женщинам во время беременности не изучался.

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

Грудное вскармливание

Ограниченные данные о выделении ритуксимаба с грудным молоком свидетельствуют об очень низких концентрациях ритуксимаба в грудном молоке (относительная детская доза менее 0,4 %). Несколько случаев последующего наблюдения за младенцами, которые находились на грудном вскармливании, описывают нормальный рост и развитие детей до 2 лет. Однако грудное вскармливание не рекомендуется в период терапии ритуксимабом и оптимально в течение 6 месяцев после завершения терапии, поскольку данные ограничены и долгосрочные результаты воздействия на детей, находящихся на грудном вскармливании, остаются неизвестными.

Способ применения и дозы

Препарат Реддитукс® должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом.

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

Премедикация и профилактические препараты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Все показания

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

Неходжкинская лимфома и хронический лимфолейкоз

У взрослых с НХЛ и ХЛЛ, если препарат Реддитукс® применяется не в комбинации с химиотерапией, содержащей ГКС, то в состав премедикации также входят ГКС.

У детей с НХЛ премедикация парацетамолом и антигистаминным препаратом (дифенгидрамин или его аналог) должна быть проведена за 30–60 минут до начала каждой внутривенной (в/в) инфузии препарата Реддитукс®. Кроме того, пациенты также должны будут получать преднизолон, как указано в таблице 22.

Пациентам с ХЛЛ с целью снижения риска возникновения синдрома лизиса опухоли (СЛО) рекомендуются профилактическое обеспечение адекватной гидратации и введение урикостатиков за 48 часов до начала терапии.

С целью снижения частоты и тяжести острых инфузионных реакций (ИР) и/или синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ) у пациентов с содержанием лимфоцитов $> 25 \times 10^9$/л рекомендуется в/в введение преднизолона в дозе 100 мг непосредственно перед введением препарата Реддитукс®.

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

У пациентов с РА/ГПА (гранулематозом Вегенера)/МПА или пузырчаткой обыкновенной следует проводить премедикацию метилпреднизолоном в дозе 100 мг в/в за 30 минут до начала каждой инфузии препарата Реддитукс® для уменьшения частоты и тяжести ИР.

У взрослых с ГПА (гранулематозом Вегенера) или МПА рекомендуется вводить метилпреднизолон в/в в дозе 1000 мг/сутки в течение 1–3 дней до первой инфузии препарата Реддитукс® (последнюю дозу метилпреднизолона можно ввести в день проведения первой инфузии препарата Реддитукс®). Затем применяют преднизолон в дозе 1 мг/кг/сутки перорально (но не более 80 мг/сутки с максимально быстрым снижением дозы согласно клинической необходимости) во время и после завершения 4-недельного индукционного курса терапии препаратом Реддитукс®.

Во время и после завершения терапии препаратом Реддитукс® у взрослых и детей с ГПА/МПА и взрослых с пузырчаткой обыкновенной рекомендуется проведение профилактики пневмоцистной пневмонии (вызываемой *Pneumocystis jirovecii*) согласно локальным клиническим рекомендациям.

У детей с ГПА (гранулематозом Вегенера) или МПА перед первой в/в инфузией препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Вкладыш МЗ №4319879)

Реддитукс® следует провести терапию метилпреднизолоном в/в в дозе 30 мг/кг/сутки (но не более 1 г/сутки) в течение 3 дней для терапии тяжелых симптомов васкулита. Перед первой инфузией препарата Реддитукс® пациент может получить до 3 дополнительных суточных доз (30 мг/кг) метилпреднизолона в/в.

После окончания в/в введения метилпреднизолона дети должны получать пероральный преднизолон в дозе 1 мг/кг/сутки (но не более 60 мг/сутки) с максимально быстрым снижением дозы последнего согласно клинической необходимости (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Режим дозирования

Коррекция дозы в ходе терапии

Не рекомендуется снижать дозу препарата Реддитукс®. Если препарат Реддитукс® вводится в комбинации с химиотерапией, снижение дозы химиотерапевтических лекарственных средств проводят в соответствии со стандартными рекомендациями.

Неходжкинская лимфома

Фолликулярная лимфома у взрослых пациентов

- Комбинированная терапия

У ранее не леченных пациентов или пациентов с рецидивирующей/химиоустойчивой ФЛ рекомендуемая доза препарата Реддитукс® в комбинации с химиотерапией в рамках индукционной терапии составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела на цикл, продолжительность терапии до 8 циклов.

Препарат Реддитукс® следует вводить в день 1 каждого цикла химиотерапии после в/в введения ГКС в качестве компонента терапии при необходимости.

- Поддерживающая терапия

1. Ранее не леченные пациенты с фолликулярной лимфомой

Для поддерживающей терапии у пациентов с ранее не леченной ФЛ, ответивших на индукционную терапию, рекомендуемая доза препарата Реддитукс® составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела 1 раз в 2 месяца (начиная через 2 месяца после последней дозы индукционной терапии) до прогрессирования заболевания или максимально допустимого периода применения 2 года (всего 12 инфузий).

2. Пациенты с рецидивирующей/химиоустойчивой фолликулярной лимфомой

Для поддерживающей терапии у пациентов с рецидивирующей/химиоустойчивой ФЛ, ответивших на индукционную терапию, рекомендуемая доза препарата Реддитукс® составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела 1 раз в 3 месяца (начиная через 3 месяца после последней дозы индукционной терапии) до прогрессирования заболевания или достижения максимально допустимого периода применения 2 года (всего 8 инфузий).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Вкладыш МЗ № 4319879)

- Монотерапия у пациентов с рецидивирующей/химиоустойчивой фолликулярной лимфомой

У взрослых пациентов с ФЛ III–IV стадии, резистентной к химиотерапии или находящейся в стадии второго либо последующего рецидива после химиотерапии, рекомендуемая доза препарата Реддитукс® в рамках индукционной монотерапии составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела в виде в/в инфузии 1 раз в неделю, в течение 4 недель.

При повторном лечении препаратом Реддитукс® в рамках монотерапии у пациентов, которые ответили на предшествующую монотерапию препаратом Реддитукс® по поводу рецидивирующей/химиоустойчивой ФЛ, рекомендуемая доза составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела в виде в/в инфузии 1 раз в неделю, в течение 4 недель (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома у взрослых пациентов

Препарат Реддитукс® следует применять в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP. Рекомендуемая доза препарата Реддитукс® составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела в день 1 каждого цикла химиотерапии после в/в введения ГКС по схеме CHOP, всего 8 циклов. Безопасность и эффективность препарата Реддитукс®, применяемого в комбинации с другими схемами химиотерапии при диффузной В-крупноклеточной НХЛ, не установлены.

Хронический лимфолейкоз

В комбинации с химиотерапией (у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию и при рецидивирующем/химиоустойчивом лимфолейкозе) рекомендуемая доза препарата Реддитукс® составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела в день 0 первого цикла, затем 500 мг/м^2 площади поверхности тела в день 1 каждого последующего цикла, всего 6 циклов. Химиотерапию проводят после в/в введения препарата Реддитукс®.

Ревматоидный артрит

Курс лечения препаратом Реддитукс® состоит из двух в/в инфузий по 1000 мг. Рекомендуемая доза препарата Реддитукс® составляет 1000 мг в виде в/в инфузии, вторая в/в инфузия 1000 мг проводится через 2 недели.

Необходимость в повторных курсах терапии рекомендуется оценивать через 24 недели после предыдущего курса. Повторное применение проводится в случае наличия остаточной активности заболевания, в ином случае повторное лечение необходимо отложить до возобновления активности заболевания.

Согласно доступным данным, клинический ответ обычно достигается в течение 16–24 недель после начального курса терапии. Следует с осторожностью рассматривать продолжение лечения у пациентов без признаков терапевтического эффекта в пределах

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

данного периода времени.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

Индукция ремиссии у взрослых пациентов

У взрослых пациентов с ГПА и МПА рекомендуемая доза препарата Реддитукс® в рамках терапии индукции ремиссии составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела в виде в/в инфузии 1 раз в неделю в течение 4 недель (всего 4 инфузии).

Поддерживающая терапия у взрослых пациентов

После индукции ремиссии препаратом Реддитукс® поддерживающую терапию взрослых пациентов с ГПА и МПА следует начинать не ранее чем через 16 недель после предыдущего введения препарата Реддитукс®.

После индукции ремиссии другими иммуносупрессантами в соответствии со стандартами лечения поддерживающую терапию препаратом Реддитукс® следует начинать в течение 4-недельного периода после достижения ремиссии.

Препарат Реддитукс® следует вводить в виде двух в/в инфузий по 500 мг с интервалом в 2 недели, с последующим введением в/в инфузии 500 мг каждые 6 месяцев. После достижения ремиссии (отсутствия клинических признаков и симптомов) пациенты должны получать препарат Реддитукс® на протяжении как минимум 24 месяцев. У пациентов с более высоким риском рецидива лечащий врач должен рассмотреть возможность более продолжительного периода проведения поддерживающей терапии препаратом Реддитукс® – до 5 лет.

Пузырчатка обыкновенная

Рекомендуемый режим дозирования препарата Реддитукс® для лечения пузырчатки обыкновенной составляет 1000 мг в виде в/в инфузии, затем через 2 недели проводят вторую в/в инфузию 1000 мг в комбинации с терапией ГКС с постепенным снижением дозы последних.

Поддерживающая терапия

Поддерживающую инфузию препарата Реддитукс® в дозе 500 мг в/в следует проводить на 12-й и 18-й месяцы терапии, затем каждые 6 месяцев, основываясь на оценке клинической ситуации.

Применение в случае рецидива

В случае рецидива пациенты могут получать 1000 мг препарата Реддитукс® в/в. Лечащему врачу следует рассмотреть необходимость возобновления терапии ГКС или увеличения их дозы на основании оценки клинической ситуации.

Последующие инфузии препарата Реддитукс® следует начинать не ранее чем через

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

16 недель после предыдущего введения препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекции дозы не требуется.

Дети

Неходжкинская лимфома

У детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с ранее не леченной распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта / лейкозом Беркитта (зрелым В-клеточным острым лейкозом) или беркиттоподобной лимфомой препарат Реддитукс® должен применяться в комбинации с системной Lymphome Malin B (LMB) химиотерапией (см. таблицы 22 и 23). Рекомендуемая доза препарата Реддитукс® составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела в виде в/в инфузии. Коррекция дозы препарата Реддитукс®, кроме как в соответствии с площадью поверхности тела, не требуется.

Безопасность и эффективность применения препарата Реддитукс® у детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет по онкологическим показаниям, отличным от ранее не леченной распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта / лейкоза Беркитта (зрелого В-клеточного острого лейкоза) или беркиттоподобной лимфомы, не установлены. Данные по применению препарата Реддитукс® у детей младше 3 лет ограничены (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Препарат Реддитукс® не следует применять у детей младше 6 месяцев с CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Таблица 22. Доза препарата Реддитукс® у пациентов детского возраста с НХЛ

Цикл	День терапии	Особенности применения
Предварительная фаза (COP)	Препарат Реддитукс® не вводится	–
Первый курс индукционной терапии (COPDAM1)	День –2: (соответствует 6-му дню предварительной фазы) Первая инфузия препарата Реддитукс®	Во время первого курса индукционной терапии преднизолон назначается в составе курса химиотерапии и должен вводиться перед введением препарата Реддитукс®
	День 1 Вторая инфузия препарата Реддитукс®	Ритуксимаб вводится через 48 часов после первой инфузии препарата Реддитукс®
Второй курс индукционной терапии (COPDAM2)	День –2 Третья инфузия препарата Реддитукс®	Во время второго курса индукционной терапии преднизолон не назначается при введении препарата Реддитукс®
	День 1 Четвертая инфузия препарата Реддитукс®	Ритуксимаб вводится через 48 часов после введения третьей инфузии препарата Реддитукс®
Первый курс консолидационной терапии (CYM/CYVE)	День 1 Пятая инфузия препарата Реддитукс®	Преднизолон не назначается при введении препарата Реддитукс®
Второй курс консолидационной терапии (CYM/CYVE)	День 1 Шестая инфузия препарата Реддитукс®	Преднизолон не назначается при введении препарата Реддитукс®
Первый курс поддерживающей терапии (M1)	Дни с 25 по 28 второго курса консолидационной терапии (CYVE). Препарат Реддитукс® не вводится	Начинается, когда после второго курса консолидационной терапии (CYVE) в периферической крови значение АЧН > 1.0×10^9/л, а тромбоцитов > 100×10^9/л
2-й курс поддерживающей терапии (M2)	День 28 первого курса поддерживающей терапии (M1). Препарат Реддитукс® не вводится	–

АЧН = абсолютное число нейтрофилов;
COP = циклофосфамид, винкристин, преднизолон;
COPDAM = циклофосфамид, винкристин, преднизолон, доксорубицин, метотрексат;
CYM = цитарабин, метотрексат;
CYVE = цитарабин, этопозид.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Таблица 23. План лечения пациентов детского возраста с НХЛ. Лечение препаратом Реддитукс® и сопутствующая химиотерапия

План лечения	Стадия заболевания*	Особенности применения
Группа B	Стадия III с высоким уровнем активности ЛДГ (> верхняя граница нормы (N) × 2), Стадия IV без вовлечения ЦНС	После предварительной фазы, следуют 4 курса терапии: 2 курса индукционной терапии (COPDAM) с HDMTX 3 мг/м^2 и 2 курса консолидационной терапии (CYM)
Группа C	Группа C1: BAL без вовлечения ЦНС, Стадия IV и BAL с вовлечением ЦНС и без вовлечения СМЖ	После предварительной фазы следуют 6 курсов терапии: 2 курса индукционной терапии (COPDAM) с HDMTX 8 мг/м^2, 2 курса консолидационной терапии (CYVE) и 2 курса поддерживающей терапии (M1 и M2)
	Группа C3: BAL с вовлечением СМЖ, Стадия IV с вовлечением СМЖ	
Последующие курсы терапии следует проводить сразу же после восстановления показателей периферической крови, и как только это позволяет состояние пациента, за исключением курсов поддерживающей терапии, которые проводятся с 28-дневным интервалом. BAL = Лейкоз Беркитта (зрелый B-клеточный острый лейкоз); HDMTX = метотрексат в высоких дозах; ЛДГ = лактатдегидрогеназа; СМЖ = спинномозговая жидкость; ЦНС = центральная нервная система.		

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

Индукция ремиссии

Рекомендуемый режим дозирования препарата Реддитукс® в рамках терапии индукции ремиссии у детей старше 2 лет с тяжелыми формами активного ГПА или МПА составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела в виде в/в инфузии 1 раз в неделю в течение 4 недель. Безопасность и эффективность применения препарата Реддитукс® у детей от 2 до 18 лет по аутоиммунным показаниям, отличным от активного ГПА или МПА, не установлены.

Препарат Реддитукс® не следует применять у детей младше 2 лет с тяжелыми формами активного ГПА или МПА из-за вероятности нарушения иммунного ответа после вакцинации от распространенных детских заболеваний, предупреждаемых вакцинацией (например, корь, паротит, краснуха и полиомиелит) (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Способ применения

Все показания

Препарат Реддитукс® вводят только в/в капельно, через отдельный катетер!

Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя!

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Препарат Реддитукс® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» не предназначен для подкожного введения.

Перед применением препарата Реддитукс® следует внимательно ознакомиться с настоящей инструкцией по медицинскому применению и этикеткой и убедиться, что лекарственная форма препарата («концентрат для приготовления раствора для инфузий») и дозировка соответствуют назначенным пациенту.

Следует тщательно наблюдать за пациентами с целью выявления первых признаков синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ) (см. раздел «Особые указания»). Следует немедленно прекратить инфузию препарата пациентам, у которых развились симптомы тяжелых реакций, особенно тяжелой одышки, бронхоспазма или гипоксии. У пациентов с неходжкинской лимфомой следует также оценивать наличие признаков синдрома лизиса опухоли (СЛО), включая соответствующие лабораторные тесты, и легочной инфильтрации по данным рентгенографии органов грудной клетки. Всем пациентам не следует повторно начинать инфузию препарата до полного разрешения всех симптомов, нормализации лабораторных показателей и данных рентгенографии органов грудной клетки. При этом инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей не более половины от предыдущей скорости введения. Если аналогичные тяжелые нежелательные реакции (НР) возникают во второй раз, следует серьезно рассмотреть вопрос о прекращении лечения в индивидуальном порядке.

Выраженность инфузионных реакций (ИР) легкой или средней степени тяжести (см. раздел «Побочное действие») обычно уменьшается в ответ на снижение скорости инфузии. Скорость инфузии может быть увеличена по мере купирования симптомов.

Взрослые с неходжкинской лимфомой, хроническим лимфолейкозом, ревматоидным артритом, пузырчаткой обыкновенной; взрослые и дети с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом

Первая инфузия

Рекомендуемая начальная скорость первой инфузии – 50 мг/ч; после первых 30 минут скорость можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 минут, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч.

Последующие инфузии

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

Пациенты детского возраста с неходжкинской лимфомой

Первая инфузия

Рекомендуемая начальная скорость инфузии – 0,5 мг/кг/ч (максимально 50 мг/ч); скорость

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

можно увеличивать на 0,5 мг/кг/ч каждые 30 минут при отсутствии гиперчувствительности или ИР, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч.

Последующие инфузии

Последующие инфузии препарата Реддитукс® можно начинать со скорости 1 мг/кг/ч (максимально 50 мг/ч) и увеличивать скорость на 1 мг/кг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.

Ревматоидный артрит

- Альтернативная схема увеличения скорости последующих инфузий

Если у пациента ранее не наблюдалось развития серьезных ИР при введении препарата Реддитукс® в дозе 1000 мг в рамках стандартной схемы введения препарата, возможно более быстрое проведение второй и последующих инфузий препарата Реддитукс®, разведенного до концентрации, аналогичной предыдущим инфузиям (4 мг/мл в 250 мл раствора). В течение первых 30 минут препарат вводят со скоростью 250 мг/ч, последующие 90 минут – со скоростью 600 мг/ч.

В случае хорошей переносимости более быстрой инфузии данную схему можно использовать при последующих инфузиях.

Не следует применять альтернативную схему увеличения скорости последующих инфузий у пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе аритмиями, а также при наличии в анамнезе серьезных ИР на введение биологических препаратов, в том числе ритуксимаба.

Правила приготовления и хранения раствора

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Следует использовать стерильную иглу и шприц для приготовления раствора для инфузий препарата Реддитукс®.

Необходимое количество препарата набирают и разводят до расчетной концентрации (1–4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0,9 % раствором натрия хлорида для инфузии или 5 % раствором декстрозы (растворы должны быть стерильными и апирогенными). Для перемешивания аккуратно переворачивают флакон (пакет) во избежание пенообразования. Перед введением необходимо осмотреть раствор на предмет отсутствия посторонних примесей или изменения окраски.

С точки зрения микробиологической чистоты приготовленный раствор для инфузии следует использовать немедленно. В случаях, когда раствор не был использован сразу после приготовления, за время и условия хранения отвечает медицинский специалист, готовивший раствор. Приготовленный раствор не должен храниться более 24 часов при температуре 2–8 °C, если приготовление раствора для инфузии происходило в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

контролируемых и валидированных асептических условиях.

Побочное действие

Ниже представлен опыт применения ритуксимаба при терапии НХЛ и ХЛЛ у взрослых пациентов.

Резюме профиля безопасности

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

Наиболее часто наблюдаемыми НР у пациентов, получавших ритуксимаб, были ИР, которые в большинстве случаев наблюдались при первой инфузии.

Частота возникновения симптомов ИР существенно уменьшалась при последующих инфузиях препарата и составила менее 1 % после применения восьмой дозы ритуксимаба.

Инфекции (преимущественно бактериальные и вирусные) развились приблизительно у 30–55 % пациентов с НХЛ в ходе клинических исследований и у 30–50 % пациентов с хроническим лимфолейкозом в ходе клинических исследований.

Наиболее часто сообщались/наблюдались следующие серьезные НР:

- ИР (включая СВЦ, СЛО) (см. раздел «Особые указания»);
- инфекции (см. раздел «Особые указания»);
- явления со стороны сердечно-сосудистой системы (см. раздел «Особые указания»).

Сообщалось о других серьезных НР, включая реактивацию вируса гепатита В и прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию (ПМЛ) (см. раздел «Особые указания»).

Табличное резюме нежелательных реакций

Данные по частоте возникновения НР, отмеченных при применении ритуксимаба в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией, обобщены в таблице 24.

Частоту возникновения НР определяют следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, но < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100); редко (≥ 1/10 000, но < 1/1000); очень редко (< 1/10 000) или частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой группе, сформированной по частоте возникновения, НР представлены в порядке уменьшения степени серьезности.

Для НР, которые были отмечены только в период пострегистрационного наблюдения и частота возникновения которых не поддавалась оценке, указано «частота неизвестна», см

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

сноски.

Таблица 24. НР, отмеченные в клинических исследованиях или в период пострегистрационного наблюдения у пациентов с НХЛ и ХЛЛ, получавших ритуксимаб в виде монотерапии/ поддерживающей терапии или в комбинации с химиотерапией

Класс систем органов по словарю MedDRA*	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	Бактериальные инфекции Вирусные инфекции +Бронхит	Сепсис, +Пневмония, +Инфекции, сопровождающиеся повышением температуры тела +Опоясывающий герпес +Инфекции дыхательных путей Грибковые инфекции Инфекции неизвестной этиологии +Острый бронхит +Синусит, гепатит B[1]		Серьезные вирусные инфекции[2] Пневмоцистная пневмония	ПМЛ	Энтеровирусный менингоэнцефалит[2,3]
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения Лейкопения +Фебрильная нейтропения +Тромбоцитопения	Анемия +Панцитопения +Гранулоцитопения	Нарушения свертываемости крови Апластическая анемия Гемолитическая анемия Лимфаденопатия		Транзиторное повышение сывороточных уровней IgM[4]	Отсроченная нейтропения[4]
Нарушения со стороны иммунной системы	ИР[5] Ангионевротический отек	Гиперчувствительность		Анафилаксия	СЛО СВЦ[5] Сывороточная болезнь	Связанная с инфузией острая обратимая тромбоцитопения[4]
Нарушения метаболизма и питания		Гипергликемия Снижение массы тела Периферические отеки Отек лица Повышение активности ЛДГ Гипокальциемия				
Психические расстройства			Депрессия, нервозность			
Нарушения со стороны нервной системы		Парестезия Гипестезия Возбуждение, Бессонница Вазодилатация Головокружение Тревога	Дисгевзия		Периферическая нейропатия Паралич лицевого нерва[6]	Невропатия черепно-мозговых нервов Потеря других видов чувствительности[6]
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушение слезоотделения Конъюнктивит			Потеря зрения[6]	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Шум в ушах Боль в ушах				Потеря слуха[6]
Нарушения со стороны сердца		+Инфаркт миокарда[5,7] Аритмия +Мерцательная аритмия Тахикардия +Нарушение со стороны сердца	+Недостаточность левого желудочка +Наджелудочковая тахикардия +Желудочковая тахикардия +Стенокардия	Тяжелые нарушения со стороны сердца[5,7]	Сердечная недостаточность[5,7]	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Класс систем органов по словарю MedDRA*	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
			+Ишемия миокарда Брадикардия			
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия Ортостатическая гипотензия Артериальная гипотензия			Васкулит (преимущественно кожный) Лейкоцитокластический васкулит	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Бронхоспазм[5], Респираторные заболевания Боль в грудной клетке Одышка Усиление кашля Ринит	Бронхиальная астма Облитерирующий бронхиолит Нарушение функции легких Гипоксия	Интерстициальная болезнь легких[8]	Дыхательная недостаточность[5]	Инфильтрация легких
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Рвота Диарея Боль в животе Дисфагия Стоматит Запор Диспепсия Анорексия Першение в горле	Увеличение живота		Перфорация желудочно-кишечного тракта[8]	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Зуд, сыпь, +алопеция	Крапивница Потливость Повышенное потоотделение ночью +Заболевание со стороны кожи			Тяжелые буллезные реакции Синдром Стивенса-Джонсона Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)[8]	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Мышечный гипертонус Миалгия Артралгия Боль в спине Боль в области шеи, Боль				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					Почечная недостаточность[5]	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка Озноб Астения Головная боль	Боль в очагах опухоли Приливы Слабость Гриппоподобный синдром +Утомляемость +Озноб +Полиорганная недостаточность[5]	Боль в месте инъекции			
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение концентрации иммуноглобулинов G (IgG)					

*MedDRA — медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности.
Для каждой НР частота возникновения основывается на реакциях всех степеней тяжести (от легкой до тяжелой) за исключением НР, обозначенных «+», для которых частота возникновения основывается только на тяжелых реакциях (≥ 3 степени тяжести в соответствии с критериями токсичности Национального института рака [NCI-CTC]). Указана только наивысшая частота возникновения, наблюдавшаяся в исследованиях.
[1] Включая реактивацию и первичные инфекции; частота указана на основании наблюдений при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) по схеме R-FC (ритуксимаб + флударабин, циклофосфамид).
[2] См. также пункт «Инфекции» ниже.
[3] Отмечались в ходе пострегистрационного наблюдения
[4] См. также пункт «Нарушения со стороны крови и лимфатической системы» ниже.
[5] См. также пункт «ИР» ниже. В редких случаях отмечали летальные исходы.
[6] Признаки и симптомы невропатии черепно-мозговых нервов. Возникали в разное время вплоть до нескольких месяцев после завершения терапии ритуксимабом.
[7] Наблюдались в основном у пациентов с предшествующим заболеванием сердца и/или с кардиотоксичной химиотерапией; были преимущественно ассоциированы с ИР.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №43 19879)

Класс систем органов по словарю MedDRA*	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
[8] Включая случаи с летальным исходом.						

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

В клинических исследованиях у более чем 50 % пациентов регистрировались признаки и симптомы, характерные для ИР. Они наблюдались преимущественно во время первой инфузии, обычно в первый или второй час с начала инфузии. Эти симптомы включали в основном лихорадку, озноб и дрожь. Другие симптомы включали приливы, ангионевротический отек, бронхоспазм, рвоту, тошноту, крапивницу/сыпь, утомляемость, головную боль, першение в горле, ринит, зуд, боль, тахикардию, артериальную гипертензию, артериальную гипотензию, одышку, диспепсию, астению и признаки СЛО. Тяжелые ИР (такие как бронхоспазм, артериальная гипотензия) возникали в 12 % случаев.

В некоторых случаях сообщалось о дополнительных реакциях: инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, отек легких и острая обратимая тромбоцитопения. Обострение имевшихся ранее заболеваний сердца, таких как стенокардия, застойная сердечная недостаточность или тяжелые нарушения со стороны сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, мерцательная аритмия); отек легких, полиорганная недостаточность, СЛО, СВЦ, почечная недостаточность и дыхательная недостаточность отмечались с меньшей или неизвестной частотой. Частота возникновения симптомов ИР существенно уменьшалась при последующих инфузиях препарата и составляла < 1 % к восьмому циклу терапии, содержащей ритуксимаб.

<u>Описание отдельных нежелательных реакций</u>

Инфекции

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

В рандомизированных исследованиях локализованные кандидозные инфекции, а также опоясывающий герпес отмечали с более высокой частотой в группах терапии ритуксимабом. Тяжелые инфекции были отмечены примерно у 4 % пациентов, получавших лечение ритуксимабом в качестве монотерапии. При терапии ритуксимабом наблюдалось увеличение общей частоты инфекций, в том числе инфекций 3 или 4 степени тяжести в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

течение курса поддерживающей терапии ритуксимабом продолжительностью до 2 лет при сравнении с группой наблюдения. Не наблюдалось кумулятивной токсичности в отношении инфекций, зарегистрированных в течение 2-летнего периода терапии. Кроме того, во время терапии ритуксимабом отмечали другие тяжелые вирусные инфекции (первичная инфекция, реактивация вируса или обострение), некоторые из них привели к летальному исходу. Большинство пациентов получали ритуксимаб в сочетании с химиотерапией или в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Примерами таких тяжелых вирусных инфекций являются инфекции, вызванные герпесвирусами (цитомегаловирус, *Varicella Zoster* и *Herpes simplex*), полиомавирусом JC (ПМЛ), энтеровирусом (менингоэнцефалит) и вирусом гепатита С (см. раздел «Особые указания»). В клинических исследованиях зарегистрированы случаи ПМЛ с летальным исходом у пациентов после прогрессирования заболевания и повторного лечения. Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В, большинство из которых наступало у пациентов, получавших ритуксимаб в комбинации с цитотоксической химиотерапией. У пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым ХЛЛ частота гепатита В (реактивация вируса гепатита В и первичная инфекция) 3 и 4 степени тяжести в группе R-FC составила 2 % по сравнению с 0 % в группе FC. При назначении ритуксимаба по показаниям, не предусмотренным инструкцией по медицинскому применению, у пациентов с ранее диагностированной саркомой Капоши наблюдалось прогрессирование саркомы (большинство пациентов были ВИЧ-положительными).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

В ходе клинических исследований монотерапии ритуксимабом в течение 4 недель отклонения гематологических показателей от нормы наблюдались у меньшей части пациентов и имели, как правило, легкий и обратимый характер. Тяжелая (3 и 4 степени тяжести) нейтропения отмечена у 4,2 % пациентов, анемия тяжелой степени – у 1,1 % пациентов, и тромбоцитопения тяжелой степени – у 1,7 % пациентов. В течение курса поддерживающей терапии ритуксимабом продолжительностью до 2 лет с более высокой частотой по сравнению с группой наблюдения отмечали развитие лейкопении (5 % по сравнению с 2 %, 3 и 4 степень тяжести) и нейтропении (10 % по сравнению с 4 %, 3 и 4 степень тяжести).

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

В исследованиях ритуксимаба в комбинации с химиотерапией следующие явления обычно наблюдались чаще, чем при использовании только химиотерапии: лейкопения 3 и 4 степени тяжести (88 % по схеме R-CHOP по сравнению с 79 % по схеме CHOP; 23 % по схеме R-FC

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

по сравнению с 12 % по схеме FC), нейтропении (24 % по схеме R-CVP (ритуксимаб + циклофосфамид, винкристин, преднизолон) по сравнению с 14 % по схеме CVP; 97 % по схеме R-CHOP по сравнению с 88 % по схеме CHOP, 30 % по схеме R-FC по сравнению с 19 % по схеме FC у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечение) и панцитопения (3 % по схеме R-FC по сравнению с 1 % по схеме FC у пациентов с ХЛ, ранее не получавших лечение). Тем не менее более высокая частота развития нейтропении у пациентов, получавших ритуксимаб в комбинации с химиотерапией, не ассоциировалась с повышением частоты возникновения инфекционных и паразитарных заболеваний по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. В исследованиях у ранее не леченных пациентов и пациентов с рецидивирующим или химиоустойчивым ХЛЛ, было установлено, что примерно у 25 % пациентов, получавших лечение по схеме R-FC, нейтропения характеризовалась длительным течением (уровень нейтрофилов сохранялся ниже 1×10^9/л с 24-го по 42-й день после введения последней дозы) или более поздними сроками манифестации (уровень нейтрофилов ниже 1×10^9/л по истечении 42 дня после введения последней дозы у пациентов с отсутствием предшествующей длительной нейтропении или с разрешившейся до 42-го дня нейтропенией) после проведения терапии по схеме ритуксимаб в комбинации с FC. Различий в частоте возникновения анемии не отмечали. Сообщали о нескольких случаях отсроченной нейтропении, развившихся более чем через 4 недели после последней инфузии ритуксимаба. В исследовании первой линии терапии ХЛЛ у пациентов с заболеванием в стадии С по классификации Binet отмечали больше нежелательных явлений в группе R-FC по сравнению с группой FC (83 % по сравнению с 71 % соответственно). Сообщалось о случаях развития тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести в исследованиях у пациентов с рецидивирующим или химиоустойчивым ХЛЛ: у 11 % пациентов в группе R-FC по сравнению с 9 % пациентов в группе FC.

В исследованиях применения ритуксимаба у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема после начала терапии наблюдалось транзиторное повышение концентрации IgM в сыворотке крови, которое, вероятно, ассоциируется с повышенной вязкостью крови и связанными с этими симптомами. Транзиторное повышение концентрации IgM обычно возвращается к минимальному исходному значению через 4 месяца.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены у 18,8 % пациентов в ходе клинических исследований монотерапии ритуксимабом. Наиболее часто встречаются артериальная гипотензия и гипертензия. В единичных случаях во время инфузии наблюдались нарушение сердечного ритма 3 или 4 степени тяжести (включая желудочковую и суправентрикулярную тахикардию) и стенокардия. В ходе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

поддерживающей терапии частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы 3 и 4 степеней тяжести была сопоставима в группе наблюдения и в группе терапии ритуксимабом. Сердечно-сосудистые нарушения (включая мерцательную аритмию, инфаркт миокарда, левожелудочковую недостаточность, ишемию миокарда) расценивались как серьезные НР и возникали у 3 % пациентов, получавших ритуксимаб, и у менее 1 % пациентов в группе наблюдения. В исследованиях по оценке применения ритуксимаба в комбинации с химиотерапией частота нарушений сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести, главным образом суправентрикулярных аритмий (тахикардия, трепетание и мерцание предсердий), в группе R-CHOP была выше (14 пациентов, 6,9 %), чем в группе CHOP (3 пациента, 1,5 %). Все аритмии либо развивались в связи с инфузией ритуксимаба, либо были связаны с такими предрасполагающими состояниями, как лихорадка, инфекция, острый инфаркт миокарда, или сопутствующими заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Группы R-CHOP и CHOP не различались между собой по частоте других кардиологических нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести, включая сердечную недостаточность, заболевания миокарда и манифестацию ишемической болезни сердца. У пациентов с ХЛЛ общая частота сердечно-сосудистых нарушений 3 и 4 степени тяжести была низкой, как в первой линии терапии (4 % в группе R-FC, 3 % в группе FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого ХЛЛ (4 % в группе R-FC, 4 % в группе FC).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

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

Нарушения со стороны нервной системы

Во время терапии (фаза индукционной терапии по схеме R-CHOP в течение максимум 8 циклов) у четырех пациентов (2 %) из группы R-CHOP с сердечно-сосудистыми факторами риска развились тромбоэмболические нарушения мозгового кровообращения в ходе первого цикла терапии. Разница между группами в частоте других тромбоэмболий отсутствовала. Напротив, у трех пациентов (1,5 %) из группы CHOP развились нарушения мозгового кровообращения в период последующего наблюдения. У пациентов с ХЛЛ общая частота неврологических нарушений 3 или 4 степени тяжести была низкой как при первой линии терапии (4 % в группе R-FC, 4 % в группе FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого ХЛЛ (3 % в группе R-FC, 3 % в группе FC). У пациентов, получавших ритуксимаб, наблюдались случаи развития синдрома обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRES)/синдрома обратимой лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRLS). Признаки и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

симптомы включали нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения, сопровождаемые или не сопровождаемые повышением артериального давления. Подтвердить диагноз PRES/PRLS можно с помощью методов визуализации головного мозга. В описанных случаях пациенты имели факторы риска развития PRES/PRLS, такие как основное заболевание, артериальная гипертензия, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Желудочно-кишечные нарушения

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

Концентрация IgG

В клиническом исследовании по оценке поддерживающей терапии ритуксимабом при рецидивирующей/химиоустойчивой ФЛ медиана концентрации IgG была ниже нижней границы нормы (< 7 г/л) после индукционной терапии в группе пациентов, получавших ритуксимаб, и в группе наблюдения. В группе наблюдения медиана концентрации IgG последовательно увеличивалась и превысила нижнюю границу нормы, в то время как в группе, получавшей ритуксимаб, медиана концентрации IgG не изменилась. Доля пациентов с концентрацией IgG ниже нижней границы нормы в группе, получавшей ритуксимаб в течение 2 лет терапии, составляла около 60 %, в то время как в группе наблюдения концентрация IgG снизилась (у 36 % пациентов через 2 года).

При применении ритуксимаба у пациентов детского возраста наблюдалось небольшое число спонтанных и описанных в литературе случаев гипогаммаглобулинемии, в ряде случаев тяжелой степени тяжести, потребовавшей длительной заместительной терапии иммуноглобулинами. Последствия истощения пула В-клеток у пациентов детского возраста неизвестны.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Прочие особые популяции

Монотерапия ритуксимабом

Пожилой возраст (65 лет и старше)

Частота и степень тяжести всех НР и НР 3 и 4 степени тяжести не отличаются от таковых у более молодых пациентов (младше 65 лет).

Высокая опухолевая нагрузка

У пациентов с высокой опухолевой нагрузкой была повышена частота НР 3 и 4 степени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

тяжести по сравнению с пациентами без высокой опухолевой нагрузки (25,6 % по сравнению с 15,4 %). Частота НР любой степени тяжести была сходной в обеих группах.

Повторная терапия

Доля пациентов, у которых отмечали НР во время повторных курсов терапии ритуксимабом, была сопоставима с долей пациентов, у которых отмечали НР при проведении первоначальной терапии (НР любой степени тяжести и 3 либо 4 степени тяжести).

Комбинированная терапия ритуксимабом

Пожилой возраст (65 лет и старше)

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

Ниже представлен опыт применения ритуксимаба при терапии распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта / лейкоза Беркитта (зрелого В-клеточного острого лейкоза) или беркиттоподобной лимфомы у пациентов детского возраста.

Резюме профиля безопасности

Проведено многоцентровое открытое рандомизированное исследование (LMB) химиотерапии с ритуксимабом или без него у детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с ранее не леченной распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта / лейкозом Беркитта (зрелым В-клеточным острым лейкозом) или беркиттоподобной лимфомой.

Все 309 пациентов детского возраста получали ритуксимаб и были включены в популяцию для оценки безопасности. Пациентам детского возраста, рандомизированным в группу химиотерапии по схеме LMB с ритуксимабом или включенным в несравнительную часть исследования, вводили ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2 площади поверхности тела; пациенты получили в общей сложности 6 в/в инфузий ритуксимаба (по две во время каждого из двух курсов индукционной терапии и по одной во время каждого из двух курсов консолидационной терапии по схеме LMB).

Профиль безопасности ритуксимаба у детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с ранее не леченной распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта / лейкозом Беркитта (зрелым В-клеточным острым лейкозом) или беркиттоподобной лимфомой в целом соответствовал по типу, природе и степени тяжести известному профилю безопасности у взрослых пациентов с НХЛ и ХЛЛ. Добавление ритуксимаба к химиотерапии увеличивало риск развития некоторых

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

нежелательных явлений, таких как инфекции (включая сепсис), в сравнении только с химиотерапией.

Не было выявлено никаких специфических для пациентов детского возраста НР, и текущий список НР для взрослых онкологических пациентов применим к детской популяции с В-клеточной НХЛ.

Ниже представлен опыт применения ритуксимаба при РА.

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности ритуксимаба при терапии РА основан на данных пациентов из клинических исследований и пострегистрационного наблюдения.

Профиль безопасности ритуксимаба у пациентов с РА средней или тяжелой степени тяжести обобщен в разделах ниже. В клинических исследованиях более 3100 пациентов получили как минимум один курс терапии и в последующем наблюдались в течение периодов, варьирующих в диапазоне от 6 месяцев до более 5 лет; приблизительно 2400 пациентов получили два или более курсов терапии, и более 1000 пациентов получили 5 или более курсов терапии. Информация по безопасности, полученная при пострегистрационном наблюдении ритуксимаба, отражает ожидаемый профиль НР, наблюдавшихся в клинических исследованиях препарата (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты получали 2 инфузии ритуксимаба в дозе 1000 мг каждая с интервалом в две недели как дополнение к МТ (10-25 мг/неделя). Инфузии ритуксимаба проводили после в/в введения метилпреднизолона в дозе 100 мг; пациенты также получали лечение преднизолоном перорально в течение 15 дней.

Табличное резюме нежелательных реакций

НР приведены в таблице 25. Частоту возникновения НР определяют следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 – < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, но< 1/100); редко (≥ 1/10 000, но < 1/1000); очень редко (< 1/10 000) или частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой группе, сформированной по частоте возникновения, НР представлены в порядке уменьшения степени серьезности.

Для НР, которые были отмечены только в период пострегистрационного наблюдения и частота возникновения которых не поддавалась оценке, указано «частота неизвестна», см. сноски.

ИР были наиболее часто встречавшейся НР при применении ритуксимаба. Общая частота возникновения ИР в клинических исследованиях составляла 23 % при первой инфузии и снижалась при последующих инфузиях. Тяжелые ИР возникали нечасто (0,5 % пациентов) и преимущественно наблюдались во время первоначального курса терапии. В дополнение к НР, наблюдавшимся в клинических исследованиях ритуксимаба при терапии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

ревматоидного артрита, при пострегистрационном наблюдении отмечали ПМЛ (см. раздел «Особые указания») и реакции, напоминающие сывороточную болезнь.

Таблица 25. НР, отмеченные в клинических исследованиях или в период пострегистрационного наблюдения у пациентов с $РА_1$ получавших ритуксимаб

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей Инфекции мочевыводящих путей	Бронхит Синусит Гастроэнтерит Дерматофития стоп			ПМЛ Реактивация вируса гепатита В	Серьезные вирусные инфекции[1,2] Энтеровирусный менингоэнцефалит[2]
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Нейтропения[2]		Отсроченная нейтропения[4]	Реакции, напоминающие сывороточную болезнь	
Нарушения со стороны иммунной системы *Общие нарушения и реакции в месте введения*	[5]ИР (артериальная гипертензия, тошнота, сыпь, пирексия, зуд, крапивница, першение в горле, приливы, артериальная гипотензия, ринит, дрожь, тахикардия, утомляемость, боль во рту и глотке, периферические отеки, эритема)		[5]ИР (генерализованный отек, бронхоспазм, свистящее дыхание, отек гортани, ангионевротический отек, генерализованный зуд, анафилаксия, анафилактоидная реакция)			
Нарушения метаболизма и питания		Гиперхолестеринемия				
Психические расстройства		Депрессия Тревога				
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Парестезии Мигрень Головокружение Ишиас				
Нарушения со стороны сердца				Стенокардия Мерцательная аритмия Сердечная недостаточность Инфаркт миокарда	Трепетание предсердий	
Желудочно-кишечные нарушения		Диспепсия Диарея Гастроэзофагеальный рефлюкс Изъязвление слизистой оболочки полости рта Боль в верхней части живота				
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Алопеция			Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) Синдром Стивенса-Джонсона[7]	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Артралгия/ костно-мышечная боль Остеоартрит Бурсит				
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение концентрации иммуноглобулинов M (IgM)[6]	Снижение концентрации иммуноглобулинов G (IgG)[6]				

[1] См. также пункт «Инфекции» ниже.
[2] Отмечались в ходе пострегистрационного наблюдения.
[3] Частота возникновения определена на основании лабораторных данных, полученных в рамках стандартного лабораторного мониторинга в клинических исследованиях.
[4] Частота возникновения определена на основании пострегистрационных данных.
[5] Реакции, развившиеся во время или в течение 24 часов после инфузии. См. также «Инфузионные реакции» ниже. ИР могут возникать вследствие гиперчувствительности и/или механизма действия.
[6] Включая наблюдения, зафиксированные в рамках стандартного лабораторного мониторинга.
[7] Включая случаи с летальным исходом.

Повторная терапия

Профиль НР при повторном применении не отличается от такового при проведении первоначальной терапии. Частота возникновения всех НР была наибольшей в ходе первых 6 месяцев после первого применения ритуксимаба и затем снижалась. Это обусловлено преимущественно ИР (наиболее часто встречавшимися во время первого курса лечения), ухудшением течения РА и инфекциями, которые наиболее часто встречались в первые 6 месяцев терапии.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

Самыми частыми НР после терапии ритуксимабом в клинических исследованиях были ИР (см. таблицу 25). Из 3189 пациентов, получавших терапию ритуксимабом, у 1135 (36 %) пациентов наблюдалась как минимум одна ИР, и у 733 пациентов из 3189 (23 %) наблюдались ИР после первого применения ритуксимаба. Частота возникновения ИР снижалась при последующих инфузиях.

В клинических исследованиях серьезные ИР наблюдались менее чем у 1 % (17 из 3189) пациентов. Не выявлено ИР 4 степени тяжести или случаев смерти вследствие их развития в клинических исследованиях. Доля ИР 3 степени тяжести и ИР, приводящих к прекращению терапии, уменьшалась с каждым последующим курсом лечения, и начиная с 3 курса такие реакции наблюдались редко. Премедикация с помощью в/в введения глюкокортикостероидов (ГКС) значительно снижает частоту и тяжесть ИР (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). Сообщалось о развитии тяжелых ИР с летальным исходом в пострегистрационном периоде наблюдения. В исследовании для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

оценки безопасности более быстрой инфузии ритуксимаба у пациентов с РА пациентам со среднетяжелым и тяжелым РА (активная форма), у которых не наблюдалось серьезных ИР во время или в течение 24 часов после первой инфузии препарата, допускалось проведение в/в инфузии ритуксимаба в течение 2 часов. Пациентов, у которых были серьезные ИР на введение биологических препаратов для лечения РА в анамнезе, исключали из исследования. Частота, тип и тяжесть ИР соответствовали описанным ранее. Развития серьезных ИР не наблюдалось.

Инфекции

При терапии ритуксимабом общая частота инфекций в клинических исследованиях составила примерно 94 на 100 пациенто-лет. Инфекции были преимущественно легкой и умеренной степени тяжести, наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей и инфекции мочевыводящих путей. Частота тяжелых инфекций или инфекций, которые потребовали в/в введения антибиотиков, составила 4 на 100 пациенто-лет. Частота возникновения тяжелых инфекций не показала существенного увеличения при последующих многократных инфузиях ритуксимаба. Сообщалось о случаях инфекции нижних дыхательных путей (включая пневмонию) в клинических исследованиях, частота возникновения была схожей в группах лечения ритуксимабом и в контрольных группах.

При пострегистрационном наблюдении сообщалось о серьезных вирусных инфекциях, в некоторых случаях с летальным исходом, у пациентов с РА, получавших ритуксимаб.

Сообщалось о случаях развития ПМЛ с летальным исходом после применения ритуксимаба для терапии аутоиммунных заболеваний. К ним относятся РА и не одобренные для применения препарата аутоиммунные заболевания, в том числе системная красная волчанка (СКВ) и васкулит.

Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов с НХЛ, получавших ритуксимаб в комбинации с цитотоксической химиотерапией.

Поступали очень редкие сообщения о реактивации вируса гепатита В также у пациентов с РА, получавших лечение ритуксимабом (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Серьезные реакции со стороны сердца у пациентов, получавших терапию ритуксимабом, регистрировались с частотой 1,3 на 100 пациенто-лет в сравнении с 1,3 на 100 пациенто-лет у пациентов, получавших плацебо. Доля пациентов, у которых развивались реакции со стороны сердца (все либо серьезные) не увеличивалась с последующими курсами терапии.

Нарушения со стороны нервной системы

У пациентов, получавших ритуксимаб, наблюдались случаи развития PRES/PRLS. Признаки и симптомы включали нарушение зрения, головную боль, судороги и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

психические нарушения, сопровождаемые или не сопровождаемые повышением артериального давления. Подтвердить диагноз PRES/PRLS можно с помощью методов визуализации головного мозга. В описанных случаях пациенты имели факторы риска развития PRES/PRLS, такие как основное заболевание, повышенное артериальное давление, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Нейтропения

При терапии ритуксимабом сообщалось о случаях развития нейтропении, преимущественно транзиторной и легкой или средней степени тяжести. Нейтропения может развиваться спустя несколько месяцев после завершения терапии ритуксимабом (см. раздел «Особые указания»).

В плацебо-контролируемых периодах клинических исследований частота тяжелой нейтропении составила 0,94 % (13 пациентов из 1382) в группе терапии ритуксимабом по сравнению с 0,27 % (2 пациента из 731) в группе плацебо.

Редко при пострегистрационном наблюдении сообщалось о случаях развития нейтропении, включая тяжелые случаи с поздней манифестацией и случаи длительной нейтропении; некоторые из них были ассоциированы с инфекциями, приводящими к летальному исходу.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Лабораторные и инструментальные данные

Гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации иммуноглобулинов IgG и IgM ниже нижней границы нормы) наблюдалась у пациентов с РА, получавших терапию ритуксимабом. После снижения концентрации иммуноглобулинов IgG и IgM ниже нижней границы нормы не наблюдалось увеличения общей частоты инфекций или частоты серьезных инфекций (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов детского возраста, получавших терапию ритуксимабом, сообщалось о небольшом числе спонтанных и описанных в литературе случаев гипогаммаглобулинемии, в некоторых случаях тяжелой степени и требующей долгосрочной заместительной терапии иммуноглобулинами. Последствия долгосрочного угнетения популяции В-лимфоцитов у детей неизвестны. Ниже представлен опыт применения препарата при ГПА (гранулематозе Вегенера) и МПА.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Вкладыш МР №21987б)

Общий профиль безопасности ритуксимаба у взрослых и детей с ГПА и МПА основан на данных, полученных в результате 3 клинических исследований и в период пострегистрационного наблюдения.

Индукция ремиссии у взрослых пациентов (клиническое исследование 1 при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите)

В клиническом исследовании 1 по применению ритуксимаба при ГПА и МПА 99 взрослых пациентов получали терапию ритуксимабом (375 мг/м^2 площади поверхности тела 1 раз в неделю в течение 4 недель) и ГКС для индукции ремиссии (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

В таблице 26 приведены НР в исследовании 1 при ГПА и МПА, которые наблюдались при применении ритуксимаба с частотой ≥ 5 % либо с более высокой частотой, чем в группе сравнения (с категорией частоты «часто» или «очень часто»).

Для НР, которые были отмечены только в период пострегистрационного наблюдения и частота возникновения которых не поддавалась оценке, указано «частота неизвестна», см сноски.

Таблица 26. НР, отмеченные в клиническом исследовании 1 (ритуксимаб n = 99) по применению ритуксимаба при ГПА и МПА в рамках индукционной терапии у ≥ 5 % взрослых пациентов, которые наблюдались в течение 6 месяцев после терапии ритуксимабом с более высокой частотой, чем в группе сравнения, либо в период пострегистрационного наблюдения

Класс систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	**Очень часто**	**Часто**	**Частота неизвестна**
Инфекции и инвазии		Инфекции мочевыводящих путей Бронхит Опоясывающий герпес Назофарингит	Серьезные вирусные инфекции[1, 2] Энтеровирусный менингоэнцефалит[1]
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Тромбоцитопения	
Нарушения со стороны иммунной системы		СВЦ	
Нарушения метаболизма и питания		Гиперкалиемия	
Психические нарушения	Бессонница		
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение Тремор		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Класс систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	Очень часто	Часто	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипертензия	Приливы	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель Одышка Носовое кровотечение	Заложенность носа	
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	Диспепсия Запор	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Акне	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные спазмы Артралгия Боль в спине	Мышечная слабость Костно-мышечная боль Боль в конечностях	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Периферические отеки		
Лабораторные и инструментальные данные		Снижение уровня гемоглобина	

[1] Наблюдались при пострегистрационном применении.
[2] См. также пункт «Инфекции» ниже.

Поддерживающая терапия у взрослых пациентов (клиническое исследование 2 при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите)

В клиническом исследовании 2 тяжелой формы активного ГПА и МПА 57 взрослых пациентов получали лечение ритуксимабом для поддержания ремиссии (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Таблица 27. НР, отмеченные в клиническом исследовании 2 (ритуксимаб n = 57) при ГПА и МПА у ≥ 5 % взрослых пациентов, которые наблюдались при терапии ритуксимабом с более высокой частотой, чем в группе сравнения, либо в период пострегистрационного наблюдения

Класс систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	Очень часто	Часто	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	Бронхит	Ринит	Серьезные вирусные инфекции[1, 2] Энтеровирусный менингоэнцефалит[1]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Класс систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	Очень часто	Часто	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка	
Желудочно-кишечные нарушения		Диарея	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Пирексия Гриппоподобное заболевание Периферические отеки	
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	ИР[3]		

[1] Наблюдались при пострегистрационном применении.
[2] См. также пункт «Инфекции» ниже.
[3] Подробная информация об ИР приведена в подразделе «Описание отдельных нежелательных реакций».

Общий профиль безопасности препарата соответствует хорошо изученному профилю безопасности ритуксимаба при применении по одобренным аутоиммунным заболеваниям, включая ГПА и МПА. В целом у 4 % пациентов в группе лечения ритуксимабом развивались НР, которые привели к отмене терапии. Большинство НР у пациентов в группе лечения ритуксимабом были легкой или средней степени тяжести. Нежелательных явлений с летальным исходом в группе лечения ритуксимабом не отмечалось. Наиболее часто сообщалось о таких НР, как ИР и инфекции.

Долгосрочное последующее наблюдение у взрослых пациентов (клиническое исследование 3 гранулематоза с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом)

В долгосрочном наблюдательном исследовании по безопасности 97 взрослых пациентов с ГПА и МПА получали лечение ритуксимабом (в среднем 8 инфузий [диапазон от 1 до 28 инфузий]) в период до 4 лет в соответствии со стандартной лечебной практикой и на усмотрение лечащего врача. Общий профиль безопасности препарата соответствует хорошо изученному профилю безопасности ритуксимаба для лечения РА, ГПА и МПА; о новых НР не сообщалось.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

ИР в клиническом исследовании 1 индукционной терапии у взрослых пациентов с ГПА и МПА считались любые НР, возникающие в течение 24 часов после инфузии ритуксимаба, которые принимались исследователями как связанные с инфузией в рамках популяции для оценки безопасности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

У 12 % пациентов (12 из 99 пациентов, получивших терапию ритуксимабом) возникла как минимум одна ИР. Все ИР были 1 и 2 степени тяжести. Наиболее часто ИР включали СВЦ, приливы, раздражение горла и тремор. Ритуксимаб применялся в комбинации с в/в ГКС, что могло уменьшить частоту и тяжесть описанных нежелательных явлений.

В клиническом исследовании 2 поддерживающей терапии у взрослых пациентов с ГПА и МПА у 12 % (7 из 57) пациентов, получавших ритуксимаб, сообщалось о развитии как минимум одной ИР. Частота возникновения симптомов ИР была наиболее высокой во время или сразу после первой инфузии (9 %) и уменьшалась при последующих инфузиях (< 4 %). Все симптомы ИР были легкой или средней степени тяжести и в большинстве своем сообщались как нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения и нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.

В клиническом исследовании по изучению ГПА и МПА у пациентов детского возраста сообщалось об ИР преимущественно во время первой инфузии (8 пациентов [32 %]), и со временем и количеством инфузий частота возникновения ИР уменьшалась (20 % – во время второй инфузии, 12 % – во время третьей инфузии и 8 % – во время четвертой инфузии). Наиболее частыми симптомами ИР во время индукции ремиссии были: головная боль, сыпь, слизистые выделения из носа, лихорадка (8 % для каждого симптома). Наблюдаемые симптомы ИР были аналогичны таковым у взрослых пациентов с ГПА и МПА, получавших ритуксимаб. Большинство ИР было 1 и 2 степени тяжести, выявлены две несерьезные ИР 3 степени, и не сообщалось об ИР 4 и 5 степени тяжести. Об одной серьезной НР 2 степени тяжести (генерализованный отек – разрешился после лечения) сообщалось у 1 пациента (см. раздел «Особые указания»).

Инфекции

В клиническом исследовании 1 при ГПА и МПА общая частота возникновения инфекций на момент оценки первичной конечной точки через 6 месяцев составила приблизительно 237 на 100 пациенто-лет (95 % ДИ: 197–285). Инфекции были преимущественно легкой или средней степени тяжести и чаще всего включали инфекции верхних дыхательных путей, опоясывающий герпес и инфекции мочевыводящих путей. Частота серьезных инфекций при применении ритуксимаба составила 25 на 100 пациенто-лет. Среди серьезных инфекций наиболее часто сообщалось о пневмонии (4 %) при применении ритуксимаба.

В клиническом исследовании 2 поддерживающей терапии у взрослых пациентов с ГПА и МПА у 53 % пациентов (30 из 57) в группе лечения ритуксимабом сообщалось о развитии инфекций. Частота развития инфекций всех степеней тяжести была сопоставима в обеих группах лечения. Инфекции были преимущественно легкой и средней степени тяжести. В группе лечения ритуксимабом наиболее часто встречались инфекции верхних

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

дыхательных путей, гастроэнтерит, инфекции мочевыводящих путей и опоясывающий герпес. Частота возникновения серьезных инфекций была одинакова в обеих группах лечения (и составила примерно 12 %). Среди серьезных инфекций при применении ритуксимаба наиболее часто сообщалось о бронхите легкой или средней степени тяжести.

В клиническом исследовании у пациентов детского возраста с тяжелым течением ГПА и МПА сообщалось о развитии инфекций, при этом несерьезные инфекции составляли 91 %, а 90 % инфекций были легкой или средней степени тяжести.

Наиболее часто встречавшиеся инфекции: инфекции верхних дыхательных путей (48 %), грипп (24 %), конъюнктивит (20 %), назофарингит (20 %), инфекции нижних дыхательных путей (16 %), синусит (16 %), вирусные инфекции верхних дыхательных путей (16 %), ушная инфекция (12 %), гастроэнтерит (12 %), фарингит (12 %), инфекции мочевыводящих путей (12 %). Сообщалось о развитии серьезных инфекций у 7 пациентов (28 %): наиболее часто встречались грипп (2 пациента [8 %]) и инфекция нижних дыхательных путей (2 пациента [8 %]).

При пострегистрационном наблюдении сообщалось о серьезных вирусных инфекциях, в некоторых случаях с летальным исходом, у пациентов с ГПА и МПА, получавших ритуксимаб.

Злокачественные заболевания

В клиническом исследовании 1 индукционной терапии у взрослых пациентов с ГПА и МПА частота новых случаев злокачественных заболеваний при применении ритуксимаба на общую дату закрытия исследования (когда последний пациент завершил период последующего наблюдения) составляла 2,00 на 100 пациенто-лет. На основании стандартизированных отношений заболеваемости такая частота возникновения новых случаев злокачественных заболеваний идентична ранее сообщавшимся данным для популяции с АНЦА-ассоциированным васкулитом (васкулитом, связанным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами).

В клиническом исследовании у пациентов детского возраста с ГПА и МПА не сообщалось о возникновении злокачественных заболеваний в течение периода последующего наблюдения продолжительностью до 54 месяцев.

Нарушения со стороны сердца

В клиническом исследовании 1 при ГПА и МПА частота возникновения явлений со стороны сердца на момент оценки первичной конечной точки через 6 месяцев составила приблизительно 273 на 100 пациенто-лет (95 % ДИ: 149–470). Частота серьезных явлений со стороны сердца составила 2,1 на 100 пациенто-лет (95 % ДИ: 3–15). Наиболее часто сообщалось о таких нежелательных явлениях, как тахикардия (4 %) и мерцательная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

аритмия (3 %) (см. раздел «Особые указания»).

Явления со стороны нервной системы

Сообщалось о случаях развития PRES/PRLS при лечении аутоиммунных заболеваний. Признаки и симптомы включали нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения с повышением артериального давления и без него.

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

Реактивация вируса гепатита В

У пациентов с ГПА и МПА, получавших лечение ритуксимабом в ходе пострегистрационного наблюдения, сообщалось о небольшом числе случаев реактивации вируса гепатита В, некоторые из них были с летальным исходом.

Гипогаммаглобулинемия

Гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации IgA, IgG и IgM ниже нижней границы нормы) наблюдалась у взрослых и детей с ГПА и МПА, получавших лечение ритуксимабом.

В клиническом исследовании 1 индукционной терапии у взрослых пациентов с ГПА и МПА снижение концентрации иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM ниже нижней границы нормы на 6-й месяц терапии в группе ритуксимаба составило 27 %, 58 % и 51 % соответственно, по сравнению с 25 %, 50 % и 46 % в группе сравнения, получавшей циклофосфамид. У пациентов с низкими концентрациями IgA, IgG и IgM не наблюдалось увеличения общей частоты инфекций или частоты серьезных инфекций.

В клиническом исследовании 2 поддерживающей терапии у взрослых пациентов с ГПА и МПА не было клинически значимых различий между группами лечения, а также снижением уровня общего иммуноглобулина, IgG, IgM или IgA на протяжении всего исследования.

В течение совокупного времени проведения клинического исследования у детей у 3 из 25 (12 %) пациентов сообщалось о случаях развития гипогаммаглобулинемии, у 18 (72 %) пациентов было длительное (определенное как снижение концентрации IgG ниже нижней границы нормы на протяжении как минимум 4 месяцев) снижение концентрации IgG (из которых у 15 пациентов также сообщалось о длительном снижении концентрации IgM). Три пациента получали лечение иммуноглобулинами в/в. Невозможно сделать однозначный вывод о влиянии длительных низких концентраций IgG и IgM на увеличение частоты серьезных инфекций у таких пациентов из-за ограниченности данных.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Последствия длительного истощения пула В-клеток у пациентов детского возраста неизвестны.

Нейтропения

В клиническом исследовании 1 при ГПА и МПА нейтропения ≥ 3 степени тяжести наблюдалась у 24 % пациентов в группе ритуксимаба (однократное применение) и у 23 % пациентов в группе сравнения, получавшей циклофосфамид. У пациентов, получавших ритуксимаб, при этом не наблюдалось увеличения частоты серьезных инфекций, связанных с нейтропенией.

В клиническом исследовании 2 при ГПА и МПА нейтропения любой степени тяжести возникала с частотой 0 % в группе ритуксимаба и 5 % в группе сравнения, получавшей азатиоприн.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Дети

25 пациентов детского возраста с тяжелой активной формой ГПА и МПА принимали участие в открытом несравнительном исследовании. Общий период исследования представлен фазой 6-месячной индукции ремиссии с минимальным периодом последующего наблюдения в течение 18 месяцев и до 4,5 лет суммарно. В течение долгосрочного наблюдения ритуксимаб применялся на усмотрение лечащего врача (17 из 25 пациентов получали дополнительное лечение ритуксимабом). Сопутствующее применение другой иммуносупрессивной терапии было разрешено (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

К нежелательным явлениям относили все нежелательные явления, которые наблюдались при применении ритуксимаба с частотой ≥ 10 %. Они включали: инфекции (отмечены у 17 пациентов [68 %] во время индукционной терапии, у 23 пациентов [92 %] в течение всего периода наблюдения), ИР (отмечены у 15 пациентов [60 %] во время индукции ремиссии, у 17 пациентов [68 %] в течение всего периода наблюдения) и тошноту (отмечена у 4 пациентов [16 %] во время индукционной терапии, у 5 пациентов [20 %] в течение всего периода наблюдения).

На протяжении всего периода исследования профиль безопасности ритуксимаба был сопоставим с таковым, отмечавшимся во время фазы индукции ремиссии.

Профиль безопасности ритуксимаба при применении у пациентов детского возраста с ГПА и МПА соответствует по типу, характеру и степени тяжести хорошо изученному профилю безопасности препарата при применении у взрослых пациентов с аутоиммунными

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

заболеваниями по одобренным показаниям, включая ГПА и МПА.

Ниже представлен опыт применения препарата при пузырчатке обыкновенной.

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности ритуксимаба при терапии пузырчатки обыкновенной основан на данных, полученных в результате 2 клинических исследований и в период пострегистрационного наблюдения.

Клиническое исследование 1 пузырчатки обыкновенной (исследование ML22196) и клиническое исследование 2 пузырчатки обыкновенной (исследование WA29330)

Профиль безопасности ритуксимаба в комбинации с кратковременной низкодозированной терапией ГКС для лечения пациентов с пузырчаткой обыкновенной изучался в рандомизированном контролируемом многоцентровом открытом исследовании 3 фазы, в котором принимали участие 38 пациентов с пузырчаткой обыкновенной, рандомизированных в группу лечения ритуксимабом (клиническое исследование 1 пузырчатки обыкновенной). Пациенты, рандомизированные в группу лечения ритуксимабом, получали препарат в дозе 1000 мг в/в в день 1-го курса и повторно в дозе 1000 мг в день 15-го курса. Поддерживающие дозы 500 мг ритуксимаба вводились в/в на 12-й и 18-й месяцы. Пациенты могли получать ритуксимаб в дозе 1000 мг в/в во время рецидива (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

В клиническом исследовании 2 пузырчатки обыкновенной – рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании с двойной имитацией с активным препаратом сравнения — изучалась эффективность и безопасность ритуксимаба по сравнению с микофенолатом мофетилом (ММФ) при применении у пациентов с активной формой пузырчатки обыкновенной средней или тяжелой степени, требующей перорального введения ГКС. Шестьдесят семь (67) пациентов с пузырчаткой обыкновенной получали лечение ритуксимабом, начиная с в/в инфузии в дозе 1000 мг в день 1-го курса и последующей в/в инфузии в дозе 1000 мг в день 15-го курса, введение повторяли на 24-й и 26-й неделях, вплоть до 52-й недели (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Профиль безопасности ритуксимаба у пациентов с пузырчаткой обыкновенной соответствует хорошо изученному профилю безопасности препарата при применении по одобренным аутоиммунным заболеваниям.

Табличное резюме нежелательных реакций

Клинические исследования пузырчатки обыкновенной 1 и 2 или пострегистрационное наблюдение

В таблице 28 приведены НР с категорией частоты «часто» или «очень часто», которые

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

наблюдались при применении ритуксимаба у пациентов с пузырчаткой обыкновенной в клинических исследованиях пузырчатки обыкновенной 1 и 2. В клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1 НР были определены как нежелательные явления, которые наблюдались с частотой ≥ 5 % при применении ритуксимаба у пациентов с пузырчаткой обыкновенной с абсолютной разницей ≥ 2 % по сравнению с контрольной группой лечения преднизолоном вплоть до 24 месяцев. Не наблюдалось пациентов, выбывших из исследования из-за ИР в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1. В клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 2 НР были определены как нежелательные явления, которые наблюдались при применении ритуксимаба с частотой ≥ 5 % и считались связанными с лечением.

Для НР, отмеченных только в период пострегистрационного наблюдения и частота возникновения которых не поддавалась оценке, указано «частота неизвестна», см сноски.

Таблица 28. НР, отмеченные в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1 (до 24 месяцев терапии) и в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 2 (до 52-й недели терапии), либо в период пострегистрационного наблюдения

Класс систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	**Очень часто**	**Часто**	**Частота неизвестна**
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей	Инфекция, вызванная вирусом герпеса Опоясывающий герпес Герпес полости рта Конъюнктивит Назофарингит Кандидоз ротовой полости Инфекции мочевыводящих путей	Серьезные вирусные инфекции[1,2] Энтеровирусный менингоэнцефалит[1]
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Папиллома кожи	
Психические расстройства	Хроническое депрессивное расстройство	Большое депрессивное расстройство Раздражительность	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия	
Желудочно-кишечные нарушения		Боль в верхней части живота	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Алопеция	Зуд Крапивница	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Класс систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	Очень часто	Часто	Частота неизвестна
		Нарушение со стороны кожи	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Мышечно-скелетная боль Артралгия Боли в спине	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Утомляемость Астения Пирексия	
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	ИР[3]		

[1] Наблюдались при пострегистрационном применении.
[2] См. также пункт «Инфекции» ниже.
[3] К ИР в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1 отнесли симптомы, собранные на плановом визите после каждой инфузии, и нежелательные явления, произошедшие в день проведения инфузии или на следующий день. Наиболее часто встречались следующие симптомы / предпочтительные термины инфузионных реакций в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1: головная боль, озноб, повышенное артериальное давление, тошнота, астения и боль.
Наиболее часто встречались следующие симптомы / предпочтительные термины инфузионных реакций в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 2: одышка, покраснение, повышенное потоотделение, покраснение/приливы, гипотензия/пониженное артериальное давление и сыпь/зудящая сыпь.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

В клиническом исследовании 1 у пациентов с пузырчаткой обыкновенной об ИР сообщалось часто (58 %). Все ИР были легкой или средней степени тяжести. Соотношение пациентов, у которых проявились ИР, было следующим: 29 % (11 пациентов) после первой инфузии, 40 % (15 пациентов) после второй инфузии, 13 % (5 пациентов) после третьей инфузии и 10 % (4 пациента) после четвертой инфузии. Не наблюдалось пациентов, выбывших из исследования из-за ИР. Симптомы ИР по типу и степени тяжести соответствовали тем, которые наблюдались у пациентов с РА, ГПА и МПА.

В клиническом исследовании 2 у пациентов с пузырчаткой обыкновенной ИР возникали преимущественно во время первой инфузии, и частота возникновения ИР снижалась с последующими инфузиями: 17,9 %, 4,5 %, 3 % и 3 % пациентов отмечали ИР во время первой, второй, третьей и четвертой инфузии соответственно. У 11 из 15 пациентов наблюдалась как минимум одна ИР 1 или 2 степени тяжести. У 4 из 15 пациентов наблюдались ИР ≥ 3 степени тяжести, которые привели к отмене терапии ритуксимабом. У 3 из 4 пациентов отмечались тяжелые (жизнеугрожающие) ИР, которые развивались во время первой (2 пациента) или второй (1 пациент) инфузии и купировались симптоматической терапией.

Инфекции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

В клиническом исследовании 1 у пациентов с пузырчаткой обыкновенной у 14 (37 %) пациентов в группе лечения ритуксимабом сообщалось о развитии инфекций, связанных с лечением, по сравнению с 15 (42 %) пациентами в группе лечения преднизолоном в стандартной дозе. Наиболее частыми инфекциями в группе лечения ритуксимабом были простой герпес и опоясывающий герпес, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, грибковые инфекции и конъюнктивит. У 3 пациентов (8 %) в группе лечения ритуксимабом сообщалось в общем о 5 серьезных инфекциях (пневмоцистная пневмония [вызываемая *Pneumocystis jirovecii*], инфекционный тромбоз, межпозвонковый дисцит, легочная инфекция, стафилококковый сепсис), в группе лечения преднизолоном в стандартной дозе у 1 пациента (3 %) развилась серьезная инфекция — пневмоцистная пневмония (вызываемая *Pneumocystis jirovecii*).

В клиническом исследовании 2 у пациентов с пузырчаткой обыкновенной у 42 пациентов (62,7 %) в группе лечения ритуксимабом сообщалось о развитии инфекций. Наиболее частыми инфекциями в группе лечения ритуксимабом были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, кандидоз ротовой полости и инфекции мочевыводящих путей. У 6 пациентов (9 %) в группе лечения ритуксимабом сообщалось о серьезных инфекциях.

При пострегистрационном наблюдении сообщалось о серьезных вирусных инфекциях, в некоторых случаях с летальным исходом, у пациентов с пузырчаткой обыкновенной, получавших ритуксимаб.

Лабораторные и инструментальные данные

В клиническом исследовании 2 пузырчатки обыкновенной в группе лечения ритуксимабом после инфузии очень часто наблюдалось транзиторное снижение числа лимфоцитов, вызванное снижением популяции Т-лимфоцитов в периферической крови, и транзиторное снижение уровня фосфора. Считается, что данные изменения были вызваны в/в премедикационной инфузией метилпреднизолона.

В клиническом исследовании 2 пузырчатки обыкновенной наблюдалось снижение концентрации IgG и IgM ниже нижней границы нормы, однако риск увеличения частоты серьезных инфекций у пациентов с длительными низкими концентрациями IgG и IgM не доказан.

Передозировка

В клинических исследованиях опыт применения ритуксимаба в лекарственной форме для внутривенного введения в более высоких дозах, чем одобренные к применению, ограничен. Максимальная в/в доза 5000 мг (2250 мг/м^2) назначалась пациентам с хроническим

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

лимфолейкозом, дополнительных данных по безопасности не получено. В случае передозировки необходимо незамедлительно прервать инфузию и тщательно наблюдать за состоянием пациента.

В пострегистрационном периоде зарегистрировано 5 случаев передозировки ритуксимабом. В 3 случаях не было зарегистрировано нежелательных явлений. Двумя зарегистрированными нежелательными явлениями были гриппоподобные симптомы при применении дозы ритуксимаба 1,8 г и дыхательная недостаточность с летальным исходом при приеме дозы ритуксимаба 2 г.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Данные о лекарственных взаимодействиях ритуксимаба ограничены. У пациентов с хроническим лимфолейкозом при одновременном применении ритуксимаба, флударабина и циклофосфамида фармакокинетические показатели не изменяются.

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

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

У пациентов с ревматоидным артритом частота серьезных инфекций во время терапии ритуксимабом (до терапии другими биологическими базисными противовоспалительными препаратами [БПВП]) составляет 6,1 на 100 пациенто-лет, тогда как во время последующей терапии другими биологическими БПВП — 4,9 на 100 пациенто-лет.

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

Особые указания

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

Терапия препаратом Реддитукс® должна назначаться онкологом, гематологом или ревматологом. Введение препарата проводится при наличии доступа к набору для оказания экстренной помощи.

<u>Прослеживаемость</u>

Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии. В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата (Реддитукс®), номер серии и дозировку.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

Пациентов, которые получают лечение препаратом Реддитукс® при РА, ГПА, МПА или пузырчатке обыкновенной, рекомендуется ознакомить с карточкой-памяткой во время каждой инфузии.

Карточка-памятка содержит важную информацию по безопасности в отношении потенциального увеличения риска инфекций, включая многоочаговую лейкоэнцефалопатию (ПМЛ).

Сообщалось об очень редких случаях ПМЛ с летальным исходом после применения ритуксимаба для терапии РА и аутоиммунных заболеваний, включая СКВ и васкулит, а также при пострегистрационном применении для терапии НХЛ и ХЛЛ (большинство пациентов получали ритуксимаб в комбинации с химиотерапией или при трансплантации гематопоэтических стволовых клеток).

Пациентов необходимо регулярно контролировать на предмет появления любых новых или усиливающихся неврологических симптомов или признаков, которые могут указывать на ПМЛ. При подозрении на ПМЛ применение препарата Реддитукс® необходимо приостановить до тех пор, пока диагноз ПМЛ не будет исключен. Лечащий врач должен провести обследование пациента с целью определения взаимосвязи данных симптомов с неврологическими расстройствами, и при ее наличии оценить возможность взаимосвязи этих симптомов с ПМЛ. В зависимости от клинических показаний следует рассмотреть необходимость консультации невролога.

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

Врач должен быть особо внимателен к симптомам, указывающим на ПМЛ, которые пациент может не заметить (например, когнитивные, неврологические или симптомы, указывающие на нарушение психики). Пациентам также следует рекомендовать сообщить своему партнеру или лицам, осуществляющим уход, о терапии, поскольку они могут заметить симптомы, о которых пациент не подозревает.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Нарушения со стороны сердца

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

Инфекции

Исходя из механизма действия ритуксимаба и знаний о том, что В-клетки играют важную роль в поддержании нормального иммунного ответа, у пациентов после терапии ритуксимабом риск инфекций повышен (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»). Во время терапии ритуксимабом могут развиваться серьезные инфекции, в том числе с летальным исходом (см. раздел «Побочное действие»). Препарат Реддитукс® не следует назначать пациентам с острыми тяжелыми инфекционными заболеваниями (например, с туберкулезом, сепсисом и оппортунистическими инфекциями – см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») или пациентам со значительными нарушениями иммунитета (например, при очень низком уровне CD4 или CD8). Врачам следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о применении препарат Реддитукс® у пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе или состояниями, предрасполагающими к развитию серьезной инфекции, например гипогаммаглобулинемии (см. раздел «Побочное действие»). Рекомендуется перед началом лечения препаратом Реддитукс® определять уровень иммуноглобулинов.

У тех пациентов, у которых после терапии препаратом Реддитукс® отмечаются признаки и симптомы инфекции, следует немедленно выполнить обследование и провести соответствующее лечение. Перед проведением последующего курса лечения препаратом Реддитукс® пациентов следует повторно обследовать для выявления любого потенциального риска инфекций.

Информацию о ПМЛ см. выше.

После применения ритуксимаба сообщалось о случаях энтеровирусного менингоэнцефалита, включая случаи с летальным исходом.

Гепатит В

При применении ритуксимаба у пациентов отмечались случаи реактивации вируса гепатита В (в том числе с летальным исходом). Большинство из этих пациентов также получали цитотоксическую химиотерапию. Ограниченная информация, полученная в рамках одного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

исследования у пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым ХЛЛ, позволяет предположить, что терапия ритуксимабом может также ухудшить течение первичного гепатита В.

Перед назначением препарата Реддитукс® всем пациентам следует пройти скрининг на вирус гепатита В. Минимальный набор тестов для скрининга включает определение статуса HBsAg и HBcAb, в соответствии с местными руководствами могут быть добавлены и другие маркеры. Препарат Реддитукс® не следует применять у пациентов с активным гепатитом В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В (HBsAg или HBcAb) следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед применением препарата Реддитукс®; в отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными медицинскими стандартами.

Ложноотрицательные результаты серологических тестов

Из-за риска получения ложноотрицательных результатов серологических тестов на инфекции следует рассмотреть альтернативные диагностические инструменты в том случае, если у пациентов наблюдаются симптомы, указывающие на редкое инфекционное заболевание, например вирус Западного Нила и нейроборрелиоз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Зарегистрированы случаи развития таких тяжелых кожных реакций, как токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с летальным исходом (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития данных реакций при подозрении на связь с ритуксимабом терапию следует полностью прекратить.

Неходжкинская лимфома и хронический лимфолейкоз

Инфузионные реакции

При применении ритуксимаба наблюдалось развитие ИР, которые могут быть обусловлены высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. СВЦ может быть клинически не отличим от острых реакций гиперчувствительности.

Данная группа реакций, включающая в себя СВЦ, СЛО, анафилактические реакции и реакции гиперчувствительности, описана ниже.

В период пострегистрационного применения ритуксимаба сообщалось о тяжелых ИР с летальным исходом, которые развивались в пределах 30 минут – 2 часов после начала первой в/в инфузии ритуксимаба. Данные реакции характеризовались явлениями со стороны легких и в ряде случаев, помимо лихорадки, озноба, дрожи, артериальной гипотензии, крапивницы, ангионевротического отека и других симптомов, включали

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

быстрый лизис опухоли и признаки СЛО (см. раздел «Побочное действие»).

Тяжелый СВЦ, помимо лихорадки, озноба, дрожи, крапивницы и ангионевротического отека, характеризуется тяжелой одышкой, часто сопровождающейся бронхоспазмом и гипоксией. Данный синдром может сопровождаться рядом признаков СЛО, таких как гиперурикемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, острая почечная недостаточность, повышение активности ЛДГ, и может приводить к острой дыхательной недостаточности и летальному исходу. Острая дыхательная недостаточность может сопровождаться такими явлениями, как образование интерстициальных инфильтратов в легких или отеком легких, определяемых при рентгенографии органов грудной клетки. Синдром часто проявляется в течение 1 или 2 часов после начала первой инфузии. У пациентов с дыхательной недостаточностью в анамнезе или опухолевой инфильтрацией легких может быть повышен риск развития неблагоприятного исхода; при лечении таких пациентов следует соблюдать повышенную осторожность. При развитии тяжелого СВЦ следует немедленно прервать инфузию (см. раздел «Способ применения и дозы») и провести интенсивную симптоматическую терапию. Поскольку первоначальное улучшение клинической симптоматики может смениться ухудшением, пациентов следует тщательно наблюдать вплоть до разрешения или исключения СЛО или инфильтрации легких. Продолжение лечения пациентов после полного разрешения признаков и симптомов в редких случаях приводило к повторному возникновению тяжелого СВЦ.

Следует соблюдать крайнюю осторожность при лечении пациентов с высокой опухолевой нагрузкой или с большим числом циркулирующих злокачественных клеток ($\geq 25 \times 10^9$/л), например у пациентов с ХЛЛ, у которых риск чрезвычайно тяжелого СВЦ может быть особенно высок. Первую инфузию препарата таким пациентам следует проводить под тщательным наблюдением. Следует рассмотреть возможность введения первой инфузии с меньшей скоростью или разделить дозу препарата на 2 дня во время первого цикла терапии и в каждые последующие циклы, если число лимфоцитов сохраняется $> 25 \times 10^9$/л.

ИР всех типов наблюдались у 77 % пациентов, получавших терапию ритуксимабом (в том числе СВЦ, сопровождавшийся артериальной гипотензией и бронхоспазмом у 10 % пациентов), – см. раздел «Побочное действие». Эти симптомы обычно были обратимыми при прерывании инфузии ритуксимаба и применении антипиретика, антигистаминного препарата и, в ряде случаев, кислорода, в/в введения физиологического раствора или бронходилататоров и, при необходимости, ГКС. Информацию о тяжелых реакциях СВЦ см. выше.

При в/в введении белковых препаратов описаны случаи развития анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности. В отличие от СВЦ, истинные реакции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

гиперчувствительности обычно развиваются в течение нескольких минут после начала инфузии. Во время введения препарата Реддитукс® должны быть доступны лекарственные средства для купирования реакций гиперчувствительности, например эпинефрин (адреналин), антигистаминные препараты и ГКС для немедленного применения в случае развития аллергических реакций. Клинические проявления анафилаксии могут быть сходными с клиническими проявлениями СВЦ (описано выше). Реакции, обусловленные гиперчувствительностью, отмечались реже, чем реакции, обусловленные высвобождением цитокинов.

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

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

Нарушения со стороны крови

Хотя монотерапия ритуксимабом не оказывает миелосупрессивного действия, необходимо с осторожностью подходить к назначению препарата при числе нейтрофилов < 1,5 × 10^9/л и/или при числе тромбоцитов < 75 × 10^9/л, поскольку опыт его клинического применения у таких пациентов ограничен. Ритуксимаб применялся у 21 пациента после аутологичной трансплантации костного мозга и в других группах риска с возможным нарушением функции костного мозга, не вызывая явлений миелотоксичности.

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

Иммунизация

Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения ритуксимабом у пациентов с НХЛ и ХЛЛ не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться. В нерандомизированном исследовании у пациентов с рецидивирующей НХЛ низкой степени злокачественности, получавших монотерапию ритуксимабом, наблюдалось снижение частоты ответа на введение столбнячного анатоксина (16 % против 81 %) и KHL-неоантигена (KHL-гемоцианин моллюска фиссурелии) (4 % против 76 %, критерий оценки – более чем 2-кратное повышение титра антител) по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев, соответственно. У пациентов с ХЛЛ предположительно ожидаются сопоставимые результаты, учитывая сходство заболеваний, но этот вопрос не изучался в рамках клинических исследований.

Средняя величина титра антител к набору антигенов (*Streptococcus pneumonia*, грипп А,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

паротит, краснуха, ветряная оспа) не изменялась как минимум в течение 6 месяцев после терапии ритуксимабом.

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

Пациенты с ревматоидным артритом, ранее не получавшие метотрексат

Ритуксимаб не рекомендован для лечения пациентов, ранее не получавших МТ, так как благоприятное соотношение польза/риск для данной категории пациентов не установлено.

Инфузионные реакции

Применение ритуксимаба связано с развитием ИР, которые могут быть обусловлены высвобождением цитокинов и/или других медиаторов.

В период пострегистрационного применения сообщалось о развитии у пациентов с РА тяжелых ИР с летальным исходом. При РА в большинстве случаев ИР, зарегистрированные в клинических исследованиях, были легкой или средней степени тяжести. Наиболее частыми симптомами были такие аллергические реакции, как головная боль, зуд, раздражение в горле, покраснение лица, сыпь, крапивница, артериальная гипертензия и пирексия. В целом доля пациентов, у которых отмечались какие-либо ИР, после первой инфузии была больше, чем после второй инфузии любого курса лечения. Частота возникновения ИР при последующих курсах лечения снижалась (см. раздел «Побочное действие»). Описанные реакции обычно были обратимыми при снижении скорости введения или прерывании инфузии ритуксимаба и введении антипиретика, антигистаминного препарата и, в ряде случаев, кислорода, внутривенного введения физиологического раствора или бронходилататоров и, при необходимости, ГКС. Необходимо тщательно наблюдать пациентов с ранее выявленными заболеваниями сердца, а также тех, у кого ранее отмечались НР со стороны сердца и легких. При развитии ИР, в зависимости от их тяжести и необходимого лечения, введение препарата Реддитукс® следует временно приостановить или полностью прекратить. В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей не более половины от предыдущей скорости введения (например, со 100 мг/ч снизить до 50 мг/ч).

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

Данные по безопасности применения ритуксимаба у пациентов с сердечной недостаточностью средней степени тяжести (класс III по NYHA) или тяжелым

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

неконтролируемым течением сердечно-сосудистого заболевания отсутствуют. У пациентов, получавших ритуксимаб, уже существовавшая ишемическая болезнь сердца переходила в симптоматическую форму: например, развивались стенокардия, а также трепетание и фибрилляция предсердий. Таким образом, у пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе и у лиц, у которых ранее развивались НР со стороны сердца и легких, перед лечением препаратом Реддитукс® следует учесть риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений вследствие ИР и тщательно наблюдать за пациентами во время введения препарата. Из-за возможности развития артериальной гипотензии при введении препарата Реддитукс® следует рассмотреть вопрос об отмене антигипертензивных лекарственных средств не менее чем за 12 часов до инфузии препаратом Реддитукс®.

ИР у пациентов с ГПА, МПА и пузырчаткой обыкновенной соответствовали тем, которые наблюдались у пациентов с РА в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении (см. раздел «Побочное действие»).

Отсроченная нейтропения

Необходимо проверять уровень нейтрофилов в крови перед проведением курса лечения препаратом Реддитукс® и регулярно в течение 6 месяцев после прекращения лечения или при признаках инфекции (см. раздел «Побочное действие»).

Иммунизация

Перед применением препарата Реддитукс® лечащий врач должен изучить вакцинальный статус пациента. По возможности следует провести все необходимые вакцинации согласно действующим руководствам по иммунизации. Вакцинации следует завершить не менее чем за 4 недели до назначения ритуксимаба.

Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения ритуксимабом не изучалась. В ходе лечения препаратом Реддитукс® или в течение периода угнетения периферического пула В-лимфоцитов вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется.

Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться. В рандомизированном исследовании у пациентов с РА через 6 месяцев терапии ритуксимабом и МТ наблюдалось снижение частоты ответа на введение полисахаридной пневмококковой вакцины (43 % против 82 %, как минимум 2 серотипа антител к пневмококку), KHL-неоантигена (47 % против 93 %) по сравнению с монотерапией МТ. После терапии ритуксимабом и МТ частота ответа на введение столбнячного анатоксина была сходной с таковой после монотерапии МТ (39 % против 42 %).

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

Количество пациентов с РА и положительным титром антител к *Streptococcus pneumonia*,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

гриппу, паротиту, краснухе, ветряной оспе и столбнячному токсину до и через 1 год после начала терапии ритуксимабом не изменялось.

Одновременное/последовательное применение других базисных противовоспалительных препаратов при ревматоидном артрите

Одновременное применение ритуксимаба и антиревматических препаратов, помимо тех, которые упомянуты в разделе «Показания к применению» и подразделе «Режим дозирования» для РА, не рекомендуется.

Имеющихся результатов клинических исследований недостаточно для того, чтобы объективно оценить безопасность последовательного применения других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (в том числе ингибиторов ФНО и других биологических препаратов) после лечения ритуксимабом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Имеющиеся данные указывают на то, что частота клинически значимых инфекций остается неизменной при использовании подобных препаратов у пациентов, ранее получавших лечение ритуксимабом; тем не менее за пациентами следует тщательно наблюдать на предмет признаков инфекции, если биологические препараты и/или БПВП используются после лечения ритуксимабом.

Злокачественные новообразования

Иммуномодулирующие препараты могут повышать риск развития злокачественных новообразований. Однако имеющиеся на данный момент данные не предполагают увеличения риска развития злокачественных новообразований на фоне применения ритуксимаба для лечения аутоиммунных заболеваний, кроме злокачественных новообразований, связанных с основным аутоиммунным состоянием.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 52,2 мг натрия на флакон объемом 10 мл и 261,2 мг натрия на флакон объемом 50 мл. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным поступлением натрия.

Дети

У пациентов младше 3 лет с НХЛ доступны ограниченные данные. Более подробную информацию см. в разделе «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика».

Инструкция по утилизации

Утилизацию препарата Реддитукс® следует проводить в соответствии с локальными требованиями.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Ритуксимаб не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл.

По 10 мл или 50 мл препарата во флаконы из бесцветного стекла класса 1 (USP), укупоренные резиновыми пробками, обжатые алюминиевыми колпачками с предохранительными пластиковыми крышечками.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению и памяткой для пациента в пачку картонную.

В случае упаковки фирмой «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.» пачку картонную упаковывают в прозрачный пакет из полиэтилена низкой плотности.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия транспортирования

При температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать.

Срок годности

3 года.

Препарат не следует использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия / Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.08.2025 № 21273
(Входящий МЗ №4319879)

Производители

1. Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия / Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India
   Biologics, Survey No. 47 & 44 (part), Bachupally Village, Bachupally Mandal, Medchal - Malkajgiri District, Pincode 500090, Telangana State, India / Подразделение биологических препаратов, Участки № 47 и 44 (часть), Бачупалли Вилладж, Бачупалли Мандал, Медчал - Малкаджгири Дистрикт, 500090, Телангана, Индия
2. Акционерное общество «Р-Фарм» (АО «Р-Фарм»), Российская Федерация
   Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15
3. Общество с ограниченной ответственностью «Спутник Технополис» (ООО «Спутник Технополис»), Российская Федерация
   г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Печатники, проспект Волгоградский, д. 42, к. 5, помещ. 1Н

Организация, принимающая претензии потребителей

При производстве фирмой «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»:

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»:

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

Тел.: +7 (495) 795-39-39

Факс: +7 (495) 795-39-08

При производстве АО «Р-Фарм»:

150061, Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

Тел./факс: +7 (4852) 40-30-20

E-mail: info@rpharm.ru

При производстве ООО «Спутник Технополис»:

109316, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Печатники, проспект Волгоградский, д. 42, к. 24, этаж 1А, ком. 90

Тел./факс: +7 (495) 956-79-37

E-mail: info@rpharm.ru

Директор по регуляторным вопросам ЕАЭС Г.А. Титова

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.» (Индия) Dr.Reddy's г.Москва