

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

АЦЕЛЛБИЯ, 10 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

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

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

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: ритуксимаб.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 10 мг ритуксимаба.

Каждый флакон объемом 10 мл содержит 100 мг ритуксимаба.

Каждый флакон объемом 30 мл содержит 300 мг ритуксимаба.

Каждый флакон объемом 50 мл содержит 500 мг ритуксимаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или слегка опалесцирующая от бесцветного до светло-желтого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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 нелеченых 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 неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта/лейкоз Беркитта (зрелый В-клеточный острый лейкоз) или Беркиттоподобная лимфома в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов детского возраста (в возрасте от 6 месяцев до 18 лет).

Хронический лимфолейкоз

- Хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию.
- Рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией.

Ревматоидный артрит

- Среднетяжелый и тяжелый ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухоли (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 (в возрасте от 2 до 18 лет) в комбинации с глюкокортикостероидами для индукции ремиссии.

Пузырчатка обыкновенная (*Pemphigus vulgaris*)

- Пузырчатка обыкновенная средней или тяжелой степени тяжести.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат АЦЕЛЛБИЯ должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом.

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

Премедикация и профилактические препараты

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

Взрослые пациенты с хроническим лимфолейкозом и неходжкинской лимфомой

Если препарат АЦЕЛЛБИЯ применяется не в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикостероиды, то в состав премедикации также входят глюкокортикостероиды.

Пациенты детского возраста с неходжкинской лимфомой

Премедикация парацетамолом и антигистаминным препаратом (дифенгидрамин или его аналог) должна быть проведена за 30-60 минут до начала каждой внутривенной (в/в) инфузии препарата АЦЕЛЛБИЯ.

Кроме того, пациенты также будут получать преднизолон в рамках 1 курса циклофосфида, винкристина, преднизолона, доксорубина, метотрексата (COPDAM) во время первого в/в введения препарата АЦЕЛЛБИЯ.

В рамках 2 курса COPDAM и последующих курсов препарата АЦЕЛЛБИЯ, цитарабина, этопозиды, преднизолон не вводится во время в/в введения препарата АЦЕЛЛБИЯ (таблица 1).

Пациенты с хроническим лимфолейкозом

С целью снижения риска возникновения синдрома лизиса опухоли рекомендуется профилактическое обеспечение адекватной гидратации и введение урикостатилов за 48 часов до начала терапии. С целью снижения частоты и тяжести острых инфузионных реакций и/или синдрома высвобождения цитокинов у пациентов с содержанием лимфоцитов $>25 \times 10^9$ /л рекомендуется в/в введение преднизона/преднизолона в дозе 100 мг непосредственно перед введением препарата АЦЕЛЛБИЯ.

Пациенты с ревматоидным артритом, пузырьчаткой обыкновенной, гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) или микроскопическим полиангиитом

Следует проводить премедикацию метилпреднизолоном в дозе 100 мг в/в за 30 мин до начала каждой инфузии препарата АЦЕЛЛБИЯ для уменьшения частоты и тяжести инфузионных реакций.

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

Рекомендуется вводить метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут в течение 1-3 дней до первой инфузии препарата АЦЕЛЛБИЯ (последнюю дозу метилпреднизолона можно ввести в день проведения первой инфузии препарата АЦЕЛЛБИЯ). Затем вводят преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут перорально (но не более 80 мг/сут с максимально быстрым снижением дозы согласно клинической необходимости) во время и после завершения 4-недельного индукционного курса терапии препаратом АЦЕЛЛБИЯ.

Взрослые пациенты с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) или микроскопическим полиангиитом или с пузырьчаткой обыкновенной

Во время и после завершения терапии препаратом АЦЕЛЛБИЯ рекомендуется проведение профилактики пневмоцистной пневмонии (вызываемой *Pneumocystis jirovecii*) согласно локальным клиническим рекомендациям.

Пациенты детского возраста в возрасте от 2 лет с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) или микроскопическим полиангиитом

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

После окончания в/в введения метилпреднизолон пациенты должны получать пероральный преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут (но не более 60 мг/сут) с максимально быстрым снижением дозы последнего согласно клинической необходимости (см. раздел 5.1).

Пациенты детского возраста в возрасте от 2 лет с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) или микроскопическим полиангиитом

До и после завершения терапии препаратом АЦЕЛЛБИЯ рекомендуется проведение профилактики пневмоцистной пневмонии (вызываемой *Pneumocystis jirovecii*) в зависимости от ситуации.

Режим дозирования

Неходжкинская лимфома

Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная

- Комбинированная терапия

У ранее не леченных пациентов или пациентов с рецидивирующей/химиоустойчивой фолликулярной лимфомой рекомендуемая доза препарата АЦЕЛЛБИЯ в комбинации с химиотерапией в рамках индукционной терапии составляет 375 мг/м² площади поверхности тела на цикл, продолжительность терапии до 8 циклов.

Препарат АЦЕЛЛБИЯ следует вводить в день 1 каждого цикла химиотерапии после в/в введения глюкокортикостероида в качестве компонента терапии при необходимости.

- Поддерживающая терапия

1. Ранее нелеченные пациенты с фолликулярной лимфомой

Для поддерживающей терапии у пациентов с ранее нелеченной фолликулярной лимфомой, ответивших на индукционную терапию, рекомендуемая доза препарата АЦЕЛЛБИЯ 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 фолликулярной лимфомой, ответивших на индукционную терапию, рекомендуемая доза препарата АЦЕЛЛБИЯ 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).

- Монотерапия у пациентов с рецидивирующей/химиоустойчивой фолликулярной лимфомой

У взрослых пациентов с фолликулярной лимфомой III-IV стадии, резистентной к химиотерапии или находящейся в стадии второго либо последующего рецидива после химиотерапии, рекомендуемая доза препарата АЦЕЛЛБИЯ 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 АЦЕЛЛБИЯ в рамках монотерапии у пациентов, которые ответили на предшествующую монотерапию препаратом АЦЕЛЛБИЯ по поводу рецидивирующей/химиоустойчивой фолликулярной лимфомы, 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 5.1).

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома у взрослых пациентов

Препарат АЦЕЛЛБИЯ следует применять в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР. Рекомендуемая доза препарата АЦЕЛЛБИЯ составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела в день 1 каждого цикла химиотерапии после в/в введения глюкокортикостероида по схеме СНОР, всего 8 циклов. Безопасность и эффективность препарата АЦЕЛЛБИЯ,

применяемого в комбинации с другими схемами химиотерапии при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме, не установлены.

Коррекция дозы в ходе терапии

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

Хронический лимфолейкоз

В комбинации с химиотерапией (у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию и при рецидивирующем/химиоустойчивом лимфолейкозе) рекомендуемая доза препарата АЦЕЛЛБИЯ составляет 375 мг/м² площади поверхности тела в день 0 первого цикла, затем 500 мг/м² площади поверхности тела в день 1 каждого последующего цикла, всего 6 циклов. Химиотерапию проводят после в/в введения препарата АЦЕЛЛБИЯ.

Ревматоидный артрит

Курс лечения препаратом АЦЕЛЛБИЯ состоит из двух в/в инфузий по 1000 мг.

Рекомендуемая доза препарата АЦЕЛЛБИЯ 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 данного периода времени.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

Индукция ремиссии у взрослых пациентов

У взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом рекомендуемая доза препарата АЦЕЛЛБИЯ в рамках терапии индукции ремиссии составляет 375 мг/м² 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 АЦЕЛЛБИЯ поддерживающую терапию взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом следует начинать не ранее, чем через 16 недель после предыдущего введения препарата АЦЕЛЛБИЯ.

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

Препарат АЦЕЛЛБИЯ 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 АЦЕЛЛБИЯ 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 АЦЕЛЛБИЯ – до 5 лет.

Пузырчатка обыкновенная

Рекомендуемый режим дозирования препарата АЦЕЛЛБИЯ 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 глюкокортикостероидами с постепенным снижением дозы последних.

Поддерживающая терапия

Поддерживающую инфузию препаратом АЦЕЛЛБИЯ в дозе 500 мг в/в следует проводить на 12 и 18 месяц терапии, затем каждые 6 месяцев, основываясь на оценке клинической ситуации.

Применение в случае рецидива

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

Последующие инфузии препарата АЦЕЛЛБИЯ следует начинать не ранее чем через 16 недель после предыдущего введения препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Дети

В-клеточная неходжкинская лимфома

У пациентов детского возраста от 6 месяцев до 18 лет с ранее нелеченной распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта/лейкозом Беркитта (зрелым В-клеточным острым лейкозом) или

Беркиттоподобной лимфомой препарат АЦЕЛЛБИЯ должен применяться в комбинации с системной Lymphome Malin B (LMB) химиотерапией.

Всего шесть в/в инфузий препарата АЦЕЛЛБИЯ будут добавлены к индукционным курсам химиотерапии COPDAM1 и COPDAM2 и двум консолидационным курсам цитарабина и метотрексата (СУМ)/цитарабина и этопозида (СУВЕ), по два во время каждого из двух индукционных курсов и по одному во время каждого из двух консолидационных курсов (см. таблицы 1 и 2). Рекомендуемая доза препарата АЦЕЛЛБИЯ составляет 375 мг/м² площади поверхности тела в виде в/в инфузии.

Таблица 1. Доза препарата АЦЕЛЛБИЯ у пациентов детского возраста с неходжкинской лимфомой

Цикл	День терапии	Особенности применения
Предварительная фаза (COP)	Препарат АЦЕЛЛБИЯ не вводится	-
1 курс индукционной терапии (COPDAM1)	День минус 2 (соответствует 6 дню предварительной фазы) 1 инфузия препарата АЦЕЛЛБИЯ	Во время 1 курса индукционной терапии преднизолон назначается в составе курса химиотерапии и должен вводиться перед введением препарата АЦЕЛЛБИЯ
	День 1 2 инфузия препарата АЦЕЛЛБИЯ	Препарат АЦЕЛЛБИЯ вводится через 48 часов после первой инфузии препарата АЦЕЛЛБИЯ
2 курс индукционной терапии (COPDAM2)	День минус 2 3 инфузия препарата АЦЕЛЛБИЯ	Во время 2 курса индукционной терапии преднизолон не назначается при введении препарата АЦЕЛЛБИЯ
	День 1 4 инфузия препарата АЦЕЛЛБИЯ	Препарат АЦЕЛЛБИЯ вводится через 48 часов после введения 3 инфузии препарата АЦЕЛЛБИЯ
1 курс консолидационной терапии (СУМ/СУВЕ)	День 1 5 инфузия препарата АЦЕЛЛБИЯ	Преднизолон не назначается при введении препарата АЦЕЛЛБИЯ
2 курс консолидационной терапии (СУМ/СУВЕ)	День 1 6 инфузия препарата АЦЕЛЛБИЯ	Преднизолон не назначается при введении препарата АЦЕЛЛБИЯ
1 курс поддерживающей терапии (M1)	Дни с 25 по 28 2 курса консолидационной терапии (СУВЕ) Препарат АЦЕЛЛБИЯ не вводится	Начинается, когда после 2 курса консолидационной терапии (СУВЕ) в периферической крови значение АЧН>1,0х10 ⁹ /л, а тромбоцитов>100 х10 ⁹ /л
2 курс поддерживающей терапии (M2)	День 28 1 курса поддерживающей терапии (M1) Препарат АЦЕЛЛБИЯ не вводится	-
АЧН – абсолютное число нейтрофилов; COP – циклофосфамид, винкристин, преднизолон; COPDAM – циклофосфамид, винкристин, преднизолон, доксорубицин, метотрексат;		

СУМ – цитарабин, метотрексат;
СУВЕ – цитарабин, этопозид.

Таблица 2. План лечения пациентов детского возраста с неходжкинской лимфомой.
Лечение препаратом АЦЕЛЛБИЯ и сопутствующая химиотерапия

План лечения	Стадия заболевания*	Особенности применения
Группа В**	Стадия III с высоким уровнем активности ЛДГ (> Nx2) Стадия IV без вовлечения ЦНС	После предварительной фазы следуют 4 курса терапии: 2 курса индукционной терапии (COPADM) с HDMTX 3 мг/м ² и 2 курса консолидационной терапии (CYM).
Группа С	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 (COPADM) 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 В-клеточный острый лейкоз); HDMTX – метотрексат в высоких дозах; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СМЖ – спинномозговая жидкость; ЦНС – центральная нервная система.		

*В исследовании BO25380 пациенты были разделены на терапевтические группы В, C1 и C3 в зависимости от стадии заболевания и в соответствии со схемой LMB следующим образом:

**Терапевтическая группа В: лимфома III стадии с высоким уровнем ЛДГ (больше верхней границы нормы×2) или лимфома IV стадии без поражения ЦНС.

***Терапевтическая группа C1: BAL без поражения ЦНС; лимфома IV стадии и BAL с вовлечением ЦНС, но без лимфомных клеток в спинномозговой жидкости.

****Терапевтическая группа C3: BAL и лимфома IV стадии с лимфомными клетками в спинномозговой жидкости.

Коррекция дозы препарата АЦЕЛЛБИЯ, кроме как в соответствии с площадью поверхности тела, не требуется (см. выше и раздел 5.1).

Препарат АЦЕЛЛБИЯ не следует применять у детей младше 6 месяцев с В-клеточной неходжкинской лимфомой.

Данные по применению препарата АЦЕЛЛБИЯ у пациентов младше 3 лет с В-клеточной неходжкинской лимфомой ограничены.

Безопасность и эффективность применения препарата АЦЕЛЛБИЯ у детей в возрасте от 0 до 18 лет по онкологическим показаниям, отличным от ранее нелеченной распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта/лейкоза Беркитта (зрелого В-клеточного острого лейкоза) или Беркиттоподобной лимфомы, не установлены.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

Индукция ремиссии

Рекомендуемый режим дозирования препарата АЦЕЛЛБИЯ в рамках терапии индукции ремиссии у детей в возрасте от 2 лет с тяжелыми формами активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) или микроскопического полиангиита составляет 375 мг/м² площади поверхности тела в виде в/в инфузии 1 раз в неделю в течение 4 недель.

Безопасность и эффективность применения препарата АЦЕЛЛБИЯ у детей в возрасте от 0 до 18 лет по неонкологическим показаниям, отличным от активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) или микроскопического полиангиита, не установлены.

Препарат АЦЕЛЛБИЯ не следует применять у детей в возрасте до 2 лет с тяжелыми формами активного гранулематоза с полиангиитом или микроскопического полиангиита из-за вероятности нарушения иммунного ответа после вакцинации от распространенных детских заболеваний, предупреждаемых вакцинацией (например, корь, паротит, краснуха и полиомиелит) (см. раздел 5.1).

Способ применения

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

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

Перед применением препарата АЦЕЛЛБИЯ следует внимательно ознакомиться с инструкцией и убедиться, что лекарственная форма препарата («концентрат для приготовления раствора для инфузий» или «раствор для подкожного введения») и дозировка соответствуют назначенным пациенту.

Следует тщательно наблюдать за пациентами с целью выявления первых признаков синдрома высвобождения цитокинов (см. раздел 4.4). 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, включая соответствующие лабораторные тесты, и легочной инфильтрации по данным рентгенографии органов грудной клетки. 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 легкой или средней степени тяжести (см. раздел 4.8) обычно уменьшается в ответ на снижение скорости инфузии. Скорость инфузии может быть увеличена по мере купирования симптомов.

Первая инфузия

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

Пациенты детского возраста с неходжкинской лимфомой

Рекомендуемая начальная скорость инфузии 0,5 мг/кг/ч (максимально 50 мг/ч); скорость можно увеличивать на 0,5 мг/кг/ч каждые 30 мин при отсутствии гиперчувствительности или инфузионных реакций, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч.

Последующие инфузии

Все показания

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

Пациенты детского возраста с неходжкинской лимфомой

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

Пациенты с ревматоидным артритом

- Альтернативная схема увеличения скорости последующих инфузий

Если у пациента ранее не наблюдалось развития серьезных инфузионных реакций при введении препарата АЦЕЛЛБИЯ в дозе 1000 мг в рамках стандартной схемы введения препарата, возможно более быстрое проведение второй и последующих инфузий препарата АЦЕЛЛБИЯ, разведенного до концентрации, аналогичной предыдущим инфузиям (4 мг/мл в 250 мл раствора). В течение первых 30 мин препарат вводят со скоростью 250 мг/ч, последующие 90 мин – 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 инфузионных реакций на введение биологических препаратов, в том числе препарата АЦЕЛЛБИЯ.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ритуксимабу, к белкам мыши и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Острые тяжелые инфекционные заболевания.
- Выраженный первичный или вторичный иммунодефицит.
- 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Информация, представленная в данной ОХЛП, относится только к препарату АЦЕЛЛБИЯ. Терапия препаратом АЦЕЛЛБИЯ должна назначаться онкологом, гематологом или ревматологом. Введение препарата проводится при наличии доступа к набору для оказания экстренной помощи. Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии.

Прослеживаемость

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата (АЦЕЛЛБИЯ), номер серии и дозировку.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Всем пациентам, которые получают лечение препаратом АЦЕЛЛБИЯ при ревматоидном артрите, гранулематозе с полиангиитом, микроскопическом полиангиите или пузырчатке обыкновенной, необходимо выдавать карточку-памятку во время каждой инфузии. Карточка-памятка содержит важную информацию по безопасности в отношении потенциального увеличения риска инфекций, включая ПМЛ.

Сообщалось об очень редких летальных случаях ПМЛ после применения ритуксимаба. Пациентов необходимо регулярно контролировать на предмет выявления любых новых или ухудшающихся неврологических симптомов или признаков, которые могут указывать на ПМЛ.

При подозрении на ПМЛ после применения препарата АЦЕЛЛБИЯ необходимо приостановить до тех пор, пока ПМЛ не будет исключена. Лечащий врач должен обследовать пациента с целью определения связи данных симптомов с неврологическими

расстройствами и при ее наличии оценить возможность связи этих симптомов с ПМЛ.

Необходима консультация невролога в зависимости от клинических показателей.

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

Врач должен быть особо внимателен к симптомам ПМЛ, которые пациент может не заметить (например, когнитивные, неврологические или симптомы со стороны психики). Пациентам также следует рекомендовать сообщить своему партнеру или опекунам о лечении, поскольку они могут заметить симптомы, о которых пациент не подозревает. Если у пациента развивается ПМЛ, то терапию препаратом АЦЕЛЛБИЯ стоит полностью прекратить.

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

Неходжкинская лимфома и хронический лимфолейкоз

Инфузионные реакции

Развитие инфузионных реакций может быть обусловлено высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. Тяжелые инфузионные реакции трудно отличить от реакций гиперчувствительности или синдрома высвобождения цитокинов. Имеются сообщения о летальных инфузионных реакциях, описанных в период пострегистрационного применения препарата. Тяжелые инфузионные реакции обычно развивались в пределах 30 мин – 2 ч после начала первой в/в инфузии ритуксимаба. К характерным симптомам относятся явления со стороны легких, лихорадка, озноб, дрожь, понижение артериального давления, крапивница, ангионевротический отек и другие, а также в некоторых случаях быстрый лизис опухоли и признаки синдрома лизиса опухоли.

Инфузионные реакции исчезают после прерывания введения ритуксимаба и медикаментозной терапии (в/в введение 0,9 % раствора натрия хлорида, дифенгидрамина и парацетамола/ацетаминофена, бронходилататоров, глюкокортикостероидов и т.д.). В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей 50 % от предшествующей (например, 50 мг/ч вместо 100 мг/ч). У большинства пациентов с инфузионными реакциями, не угрожающими жизни, курс лечения ритуксимабом удалось полностью завершить.

Продолжение терапии после полного исчезновения симптомов редко сопровождается повторным развитием тяжелых инфузионных реакций.

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

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

Синдром быстрого лизиса опухоли

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

Пациентам с большим числом циркулирующих злокачественных клеток (> 25 тыс/мкл) или высокой опухолевой нагрузкой (например, с хроническим лимфолейкозом или

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

Нарушения со стороны сердца и сосудов

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

Контроль форменных элементов крови

Хотя монотерапия ритуксимабом не оказывает миелосупрессивного действия, необходимо с осторожностью подходить к назначению препарата при нейтропении менее 1,5 тыс/мкл и/или тромбоцитопении менее 75 тыс/мкл, поскольку опыт его клинического применения у таких пациентов ограничен. Ритуксимаб применялся у пациентов после аутологичной пересадки костного мозга и в других группах риска с возможным нарушением функции костного мозга, не вызывая явлений миелотоксичности. В ходе лечения необходимо регулярно проводить развернутый анализ периферической крови, включая подсчет количества тромбоцитов в соответствии с рутинной практикой.

Инфекции

Препарат АЦЕЛЛБИЯ не следует назначать пациентам с тяжелой острой инфекцией.

Гепатит В

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

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

принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными стандартами.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

При применении ритуксимаба у пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом наблюдались случаи ПМЛ. Большинство пациентов получали ритуксимаб в сочетании с химиотерапией или в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Иммунизация

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

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

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

Инфузионные реакции

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

В большинстве случаев инфузионные реакции у пациентов с ревматоидным артритом, были легкой или средней степени тяжести. В ходе постмаркетингового периода были зарегистрированы тяжелые инфузионные реакции с летальным исходом. Необходимо

тщательно наблюдать пациентов с ранее выявленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также тех, у кого ранее отмечались нежелательные реакции со стороны сердца и легких. Наиболее часто наблюдались следующие инфузионные реакции: головная боль, зуд, ощущение першения в горле, приливы, сыпь, крапивница, повышение артериального давления и пирексия. Инфузионные реакции чаще наблюдались после первой инфузии любого курса лечения, чем после второй инфузии. Последующие инфузии ритуксимаба переносились легче, чем первые. Серьезные инфузионные реакции наблюдались менее чем у 1 % пациентов, наиболее часто – во время первой инфузии первого цикла. Инфузионные реакции исчезают после замедления или прерывания введения ритуксимаба и медикаментозной терапии (антипиретических, антигистаминных средств и иногда кислорода, в/в введения 0,9 % раствора натрия хлорида, бронходилататоров и при необходимости глюкокортикостероидов). При развитии инфузионных реакций, в зависимости от их тяжести и необходимого лечения, введение препарата АЦЕЛЛБИЯ следует временно приостановить или отменить.

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

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

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

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Из-за возможности развития гипотензии не менее чем за 12 ч до инфузии препарата АЦЕЛЛБИЯ следует отменить антигипертензивные лекарственные средства.

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

Инфекции

В связи с возможным увеличением риска инфекционных осложнений препарат АЦЕЛЛБИЯ не следует назначать пациентам с острой инфекцией или выраженным иммунодефицитом (гипогаммаглобулинемия или низкий уровень CD4, CD8). Следует

соблюдать осторожность при назначении препарата АЦЕЛЛБИЯ у пациентов с хронической инфекцией или при наличии условий, предрасполагающих для развития серьезных инфекций. При возникновении инфекционного осложнения следует назначить соответствующую терапию.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

Летальные случаи ПМЛ наблюдались очень редко после применения ритуксимаба пациентами с ревматоидным артритом и аутоиммунными заболеваниями, в том числе с системной красной волчанкой и васкулитом.

Genatum B

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Иммунизация

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

Перед применением препарата АЦЕЛЛБИЯ лечащий врач должен изучить вакцинальный статус пациента. По возможности следует провести все необходимые вакцинации согласно действующим руководствам по иммунизации.

Вакцинацию следует завершить не менее чем за 4 недели до назначения ритуксимаба.

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

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

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

Антихимерные антитела

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Безопасность и эффективность ритуксимаба у пациентов пожилого возраста не установлены.

Пациенты с нарушениями функции почек

Безопасность и эффективность ритуксимаба у пациентов с нарушением функции почек не установлены.

Пациенты с нарушениями функции печени

Безопасность и эффективность ритуксимаба у пациентов с нарушением функции печени не установлены.

Дети

Применение у пациентов детского возраста с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом

В клиническом исследовании после применения ритуксимаба у 25 пациентов детского возраста (6 детей в возрасте от 2 лет до 12 лет и 19 подростков от 12 лет до 18 лет) с активным гранулематозом с полиангиитом/микроскопическим полиангиитом возникали

нежелательные реакции, которые в целом соответствуют таковым у взрослых пациентов по типу, природе и степени тяжести.

Эффективность ритуксимаба у детей с активным гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом установлена на основании фармакокинетической экспозиции из педиатрического исследования применения ритуксимаба при полиангиите и экстраполяции доказанной эффективности препарата у взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом на пациентов детского возраста.

Безопасность и эффективность препарата у пациентов детского возраста с неонкологическими заболеваниями помимо гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита не установлены.

Ритуксимаб у детей младше 2 лет противопоказан, так как отсутствуют данные по эффективности и безопасности.

Применение у пациентов детского возраста с В-клеточной неходжкинской лимфомой

В проспективном многоцентровом открытом рандомизированном исследовании III фазы 309 пациентов детского возраста (от 6 месяцев до 18 лет) были разделены на терапевтические группы В, С1 и С2 в зависимости от стадии заболевания. В рамках первой линии терапии В-клеточной неходжкинской лимфомы добавление препарата ритуксимаб к Lymphome Malin В (LMB) химиотерапии привело к клинически значимому преимуществу у пациентов детского возраста (от 6 месяцев до 18 лет) по сравнению с химиотерапией только LMB.

Профиль безопасности ритуксимаба у пациентов детского возраста (от 6 месяцев до 18 лет) с ранее нелеченной 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 неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом.

Данные по применению ритуксимаба у пациентов в возрасте до 3 лет с В-клеточной неходжкинской лимфомой ограничены.

Ритуксимаб не следует применять у детей в возрасте до 6 месяцев с В-клеточной неходжкинской лимфомой.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 1,8 ммоль (или 41,2 мг) натрия в каждом флаконе концентрата для приготовления раствора для инфузий объемом 10 мл; 5,4 ммоль (123,5 мг) натрия в каждом флаконе концентрата для приготовления раствора для инфузий объемом 30 мл

или 8,9 ммоль (205,6 мг) натрия в каждом флаконе концентрата для приготовления раствора для инфузий объемом 50 мл.

Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные о лекарственных взаимодействиях ритуксимаба ограничены. У пациентов с хроническим лимфолейкозом при одновременном применении ритуксимаба, флударабина и циклофосфида 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, в то время как во время последующей терапии другими БПВП – 4,9 на 100 пациенто-лет.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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.

Лактация

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 поскольку эти данные ограничены, а долгосрочные результаты воздействия на детей, находящихся на грудном вскармливании, неизвестны, женщинам следует прекратить кормление грудью на протяжении терапии ритуксимабом, и в течение 6 месяцев после терапии ритуксимабом.

Фертильность

Доклинических исследований фертильности не проводилось.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Ниже представлен опыт применения ритуксимаба при терапии неходжкинской лимфомы и хронического лимфолейкоза у взрослых пациентов.

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности ритуксимаба при терапии неходжкинской лимфомы и хронического лимфолейкоза 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 инфузионные реакции, которые в большинстве случаев наблюдались при первой инфузии. Частота возникновения симптомов инфузионной реакции существенно уменьшалась при последующих инфузиях препарата и составляла менее 1 % после применения восьмой дозы ритуксимаба.

Инфекции (преимущественно бактериальные и вирусные) развились приблизительно у 30-55 % пациентов с неходжкинской лимфомой в ходе клинических исследований и у 30-50 % пациентов с хроническим лимфолейкозом во время клинических исследований.

Наиболее часто сообщались/наблюдались следующие серьезные НР:

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

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Данные по частоте возникновения НР, отмеченных при применении ритуксимаба в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией, обобщены в таблице 3.

Частоту возникновения НР определяют следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) или частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой группе, сформированной по частоте возникновения, НР представлены в порядке уменьшения степени серьезности.

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

Таблица 3. НР, отмеченные в клинических исследованиях или в период пострегистрационного наблюдения у пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом, 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 В ¹		серьезные вирусные инфекции ² , пневмоцистная пневмония	ПМЛ	
Нарушения со стороны	нейтропения, лей-	анемия, +панцитоз	нарушения свертываемости		транзиторное	поздняя нейтропения ³

Класс систем органов по словарю MedDRA*	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
крови и лимфатической системы	копения, +фебрильная нейтропения, +тромбоцитопения	пения, +гранулоцитопения	тываемости крови, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лимфаденопатия		повышение сывороточных уровней IgM ³	
Нарушения со стороны иммунной системы	инфузионные реакции ⁴ , ангионевротический отек	гиперчувствительность		анафилактическая	синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов ⁴ , сывороточная болезнь	связанная с инфузией острая обратимая тромбоцитопения ⁴
Нарушения метаболизма и питания		гипергликемия, снижение массы тела, периферический отек, отек лица, повышение активности ЛДГ, гипокальциемия				
Психические нарушения			депрессия, нервозность			
Нарушения со стороны нервной системы		парестезия, гипестезия, возбуждение, бессонница, вазодилатация, головокружение, тревога	дисгевзия		периферическая нейропатия, паралич лицевого нерва ⁵	невропатия черепно-мозговых нервов, потеря других видов чувствительности ⁵
Нарушения со стороны органа зрения		нарушение слезоотделения, конъюнктивит			потеря зрения ⁵	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		шум в ушах, боль в ушах				потеря слуха ⁵
Нарушения		+инфаркт	+недоста-	тяжелые	сердечная	

Класс систем органов по словарю MedDRA*	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
со стороны сердца		миокарда ^{4,6} , аритмия, ⁺ мерцательная аритмия, тахикардия, ⁺ нарушение со стороны сердца	точность левого желудочка, ⁺ наджелудочковая тахикардия, ⁺ желудочковая тахикардия, ⁺ стенокардия, ⁺ ишемия миокарда, брадикардия	нарушения со стороны сердца ^{4,6}	недостаточность ^{4,6}	
Нарушения со стороны сосудов		повышение артериального давления, ортостатическая гипотензия, понижение артериального давления			васкулит (преимущественно кожный), лейкоцитокластический васкулит	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		бронхоспазм ⁴ , респираторные заболевания, боли в грудной клетке, одышка, усиление кашля, ринит	бронхиальная астма, облитерирующий бронхолит, нарушение функции легких, гипоксия	интерстициальная болезнь легких ⁷	дыхательная недостаточность ⁴	инфильтрация легких
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота	рвота, диарея, боль в животе, дисфагия, стоматит, запор, диспепсия, анорексия, першение в горле	увеличение живота		перфорация желудочно-кишечного тракта ⁷	
Нарушения со стороны кожи и подкожной	зуд, сыпь, ⁺ алопеция	крапивница, потливость, повышенное потоот-			тяжелые буллезные реакции, синдром	

Класс систем органов по словарю MedDRA*	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
клетчатки		деление ночью, ⁺ заболевание со стороны кожи			Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) ⁷	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		мышечный гипертонус, миалгия, артралгия, боль в спине, боль в области шеи, боль				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					почечная недостаточность ⁴	
Общие нарушения и реакции в месте введения	лихорадка, озноб, астения, головная боль	боль в очагах опухоли, приливы, слабость, гриппоподобный синдром, ⁺ утомляемость, ⁺ озноб, ⁺ полиорганная недостаточность ⁴	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 по схеме R-FC (ритуксимаб + флударабин, циклофосфамид).

² См. также подраздел «Инфекции» ниже.

Класс систем органов по словарю MedDRA*	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
³ См. также подраздел «Нежелательные реакции со стороны системы крови» ниже. ⁴ См. также подраздел «Инфузионные реакции» ниже. В редких случаях отмечали летальные исходы. ⁵ Признаки и симптомы невропатии черепно-мозговых нервов. Возникали в разное время вплоть до нескольких месяцев после завершения терапии ритуксимабом. ⁶ Наблюдались в основном у пациентов с предшествующим заболеванием сердца и/или с кардиотоксической химиотерапией; были преимущественно ассоциированы с инфузионными реакциями. ⁷ Включая случаи с летальным исходом.						

Следующие термины отмечали как нежелательные явления в клинических исследованиях, однако при терапии 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 инфузионной реакции. Они наблюдались преимущественно во время первой инфузии, обычно в первый или второй час с начала инфузии. Эти симптомы включали в основном лихорадку, озноб и дрожь. Другие симптомы включали приливы, ангионевротический отек, бронхоспазм, рвоту, тошноту, крапивницу/сыпь, утомляемость, головную боль, першение в горле, ринит, зуд, боль, тахикардию, повышение артериального давления, понижение артериального давления, одышку, диспепсию, астению и признаки синдрома лизиса опухоли. Тяжелые инфузионные реакции (такие как бронхоспазм, понижение артериального давления) 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, синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов, почечная недостаточность и дыхательная недостаточность отмечали с меньшей или неизвестной частотой. Частота возникновения симптомов инфузионной реакции существенно уменьшалась при последующих инфузиях препарата и составляла <1 % к восьмому циклу терапии, содержащей ритуксимаб.

Описание отдельных нежелательных реакций

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 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 которых 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) и вирусом гепатита С. В клинических исследованиях зарегистрированы случаи ПМЛ с летальным исходом у пациентов после прогрессирования заболевания и повторного назначения 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 хроническим лимфолейкозом 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 предусмотренных 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 обратимый характер. Тяжелая (3 и 4 степени тяжести) нейтропения отмечена у 4,2 % пациентов, анемия тяжелой степени тяжести – у 1,1 % пациентов, и тромбоцитопения тяжелой степени тяжести – у 1,7 % пациентов. В течение курса поддерживающей терапии 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 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 хроническим лимфолейкозом, ранее не получавших лечение) и панцитопения (3 % по схеме R-FC по сравнению с 1 % по схеме FC у пациентов с хроническим лимфолейкозом, 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 хроническим лимфолейкозом, было установлено, что примерно у 25% пациентов, получавших лечение по схеме R-FC, нейтропения характеризовалась длительным течением (уровень нейтрофилов сохранялся ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ с 24 по 42 день после введения последней дозы) или более поздними сроками манифестации (уровень нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ по истечению 42 дня после введения последней дозы у пациентов с отсутствием предшествующей длительной нейтропении или с разрешившейся до 42 дня нейтропенией) после проведения терапии по схеме ритуксимаб в комбинации с FC. Различий в частоте возникновения анемии не отмечали. Сообщали о нескольких случаях поздней нейтропении, развившихся более чем через четыре недели после последней инфузии ритуксимаба. В исследовании первой линии терапии хронического лимфолейкоза 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 хроническим лимфолейкозом: у 11 % пациентов 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 хроническим лимфолейкозом: 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

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены у 18,8 % пациентов в ходе клинических исследований монотерапии ритуксимабом. Наиболее часто встречаются понижение и повышение артериального давления. В единичных случаях во время инфузии наблюдалось нарушение сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести (включая желудочковую и суправентрикулярную тахикардию) и стенокардия. В ходе 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, и возникали у 3 % пациентов, получавших ритуксимаб, и у менее 1 % 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 развивались либо 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 хроническим лимфолейкозом 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 хронического лимфолейкоза (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 восьми циклов) у четырех пациентов (2 %) из группы R-CHOP с сердечно-сосудистыми факторами риска развились тромбозомболические нарушения мозгового кровообращения в ходе первого цикла терапии. Разница между группами в частоте других тромбозомболий отсутствовала. Напротив, у трех пациентов (1,5 %) из группы CHOP развились нарушения мозгового кровообращения в период последующего наблюдения. У пациентов с хроническим лимфолейкозом 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 хронического лимфолейкоза (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 симптомы включали нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения, сопровождаемые или нет 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.

Желудочно-кишечные нарушения

При терапии неходжкинской лимфомы 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 клинических исследованиях по оценке поддерживающей терапии ритуксимабом при рецидивирующей/химиоустойчивой фолликулярной лимфоме 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).

По данным спонтанных сообщений и литературных источников при применении ритуксимаба у пациентов детского возраста наблюдалось небольшое число 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

Пожилый возраст (≥ 65 лет)

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

Высокая опухолевая нагрузка

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

Пожилый возраст (≥ 65 лет)

Частота НР со стороны крови и лимфатической системы 3 или 4 степеней тяжести была выше у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми пациентами (< 65 лет) с рецидивирующим/химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом 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 Lymphome Malin В (LMB) химиотерапии с или без ритуксимаба у пациентов детского возраста (от 6 месяцев до 18 лет) с ранее нелеченной распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта/лейкозом Беркитта (зрелого В-клеточного острого лейкоза) или Беркиттоподобной лимфомой. Все 309 пациентов детского возраста получали ритуксимаб и были включены в популяцию для оценки безопасности. Пациентам детского возраста, рандомизированным в группу Lymphome Malin В (LMB) химиотерапии с ритуксимабом или включенным в несравнимую часть исследования, вводили ритуксимаб в дозе 375 мг/м² площади поверхности тела; пациенты получили в общей сложности шесть в/в инфузий ритуксимаба (по 2 во время каждого из двух курсов индукционной консолидационной терапии по схеме LMB).

Профиль безопасности ритуксимаба у пациентов детского возраста (от 6 месяцев до 18 лет) с ранее нелеченной распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта/лейкозом Беркитта (зрелого В-клеточного острого лейкоза) или Беркиттоподобной лимфомой, в целом, соответствовал по типу, природе и степени тяжести известному профилю безопасности у взрослых пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом. Добавление ритуксимаба к химиотерапии увеличивало риск развития некоторых нежелательных реакций, таких как инфекции (включая сепсис), в сравнении только с химиотерапией.

Не было выявлено специфических для пациентов детского возраста нежелательных реакций, и текущий список нежелательных реакций для взрослых онкологических пациентов применим к детской популяции с В-клеточной неходжкинской лимфомой.

Ниже представлен опыт применения ритуксимаба при ревматоидном артрите.

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности ритуксимаба при терапии ревматоидного артрита основан на данных пациентов из клинических исследований и пострегистрационного наблюдения. Профиль безопасности ритуксимаба у пациентов с ревматоидным артритом 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 4.4).

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

Табличное резюме нежелательных реакций

НР приведены в Таблице 4. Частоту возникновения НР определяют следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) или частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой группе, сформированной по частоте возникновения, НР представлены в порядке уменьшения степени серьезности.

Инфузионные реакции были наиболее часто встречающейся НР при применении ритуксимаба. Общая частота возникновения инфузионных реакций в клинических исследованиях составляла 23 % при первой инфузии и снижалась при последующих инфузиях. Серьезные инфузионные реакции возникали нечасто (0,5 % пациентов) и преимущественно наблюдались во время первоначального курса терапии. В дополнение к НР, наблюдавшимся в клинических исследованиях ритуксимаба при терапии ревматоидного артрита, при пострегистрационном наблюдении отмечали ПМЛ (см. раздел 4.4) и реакции, напоминающие сывороточную болезнь.

Таблица 4. НР, отмеченные в клинических исследованиях или в период пострегистрационного наблюдения у пациентов с ревматоидным артритом, 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	серьезная вирусная инфекция ¹
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		нейтропения ²		поздняя нейтропения ³	реакции, напоминающие сывороточную болезнь	
Нарушения со	⁴ инфузионн		⁴ инфузионные			

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Часто-та неизвестна
стороны иммунной системы	ые реакции (повышение артериального давления, тошнота, сыпь, пирексия, зуд, крапивница, першение в горле, приливы, понижение артериального давления, ринит, дрожь, тахикардия, утомляемость, боль во рту и глотке, периферические отеки, эритема)		реакции (генерализованный отек, бронхоспазм, свистящее дыхание, отек гортани, ангионевротический отек, генерализованный зуд, анафилаксия, анафилактоидная реакция)			
Нарушения метаболизма питания		гиперхолестеринемия				
Психические нарушения		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				

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Часто-та неизвестна
		рефлюкс, изъязвление слизистой оболочки полости рта, боль в верхней части живота				
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		алопеция			токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона ⁶	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		артралгия/костно-мышечная боль, остеоартрит, бурсит				
Лабораторные и инструментальные данные	снижение концентрации иммуноглобулинов М (IgM) ⁵	снижение концентрации иммуноглобулинов G (IgG) ⁵				

¹ См. раздел инфекций ниже

² Частота возникновения определена на основании лабораторных данных, полученных в рамках стандартного лабораторного мониторинга в клинических исследованиях.

³ Частота возникновения определена на основании пострегистрационных данных.

⁴ Реакции, развившиеся во время или в течение 24 часов после инфузии. См. также «Инфузионные реакции» ниже. Инфузионные реакции могут возникать вследствие гиперчувствительности и/или механизма действия.

⁵ Включая наблюдения, зафиксированные в рамках стандартного лабораторного мониторинга.

⁶ 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 инфузионными реакциями (наиболее часто встречавшимися во время первого курса лечения), ухудшением течения ревматоидного артрита 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 инфузионные реакции (см. таблицу 4). Из 3189 пациентов, получавших терапию ритуксимабом, у 1135 (36 %) пациентов наблюдалась как минимум одна инфузионная реакция и у 733 пациентов из 3189 (23 %) наблюдались инфузионные реакции после первого применения ритуксимаба. Частота возникновения инфузионных реакций снижалась при последующих инфузиях.

В клинических исследованиях серьезные инфузионные реакции наблюдались менее чем у 1 % (17 из 3189) пациентов. Не выявлено инфузионных реакций 4 степени тяжести или случаев смерти вследствие их развития в клинических исследованиях. Доля инфузионных реакций 3 степени тяжести и инфузионных реакций, приводящих к прекращению терапии, уменьшалась с каждым последующим курсом лечения и, начиная с 3 курса, такие реакции наблюдались редко. Премедикация с помощью в/в введения глюкокортикостероидов значительно снижает частоту и тяжесть инфузионных реакций (см. разделы 4.2. и 4.4.). Сообщалось о развитии тяжелых инфузионных реакций с летальным исходом в пострегистрационном периоде наблюдения. В исследовании для оценки безопасности более быстрой инфузии ритуксимаба у пациентов с ревматоидным артритом (активная форма), у которых не наблюдалось серьезных инфузионных реакций во время или в течение 24 ч после первой инфузии препарата, допускалось проведение в/в инфузии ритуксимаба в течение 2 часов. Пациентов, у которых были серьезные инфузионные реакции на введение биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита в анамнезе, исключали из исследования. Частота, тип и тяжесть инфузионных реакций соответствовали описанному ранее. Развитие инфузионных реакций не наблюдалось.

Инфекции

При терапии ритуксимабом общая частота инфекций 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.

На этапе пострегистрационного применения сообщалось о случаях развития серьезных вирусных инфекций у пациентов с ревматоидным артритом, получающих лечение ритуксимабом.

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

Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов с неходжкинской лимфомой, получавших ритуксимаб в комбинации с цитотоксической химиотерапией (см. подраздел «Опыт применения ритуксимаба при терапии неходжкинской лимфомы и хронического лимфолейкоза» в начале раздела 4.8). Поступали очень редкие сообщения о реактивации вируса гепатита В также у пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение ритуксимабом (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны сердца

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 синдрома обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRES)/синдром обратимой лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRLS). Признаки и симптомы включали нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения, сопровождаемые или нет 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 4.4).

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 которых были ассоциированы с инфекциями, приводящими к летальному исходу.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко сообщалось о токсическом эпидермальном некролизе (синдром 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 ревматоидным артритом, 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 4.4).

У пациентов детского возраста, получавших терапию ритуксимабом, сообщалось о небольшом числе спонтанных и описанных в литературе случаев гипогаммаглобулинемии, в некоторых случаях тяжелой степени тяжести и требующей долгосрочной заместительной терапии иммуноглобулинами. Последствия долгосрочного угнетения популяции В-лимфоцитов у детей неизвестны.

Ниже представлен опыт применения ритуксимаба при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) и микроскопическом полиангиите.

Индукция ремиссии у взрослых пациентов (клиническое исследование 1 по применению ритуксимаба при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) и микроскопическом полиангиите в рамках индукционной терапии у взрослых пациентов)

В клиническом исследовании 1 по применению ритуксимаба при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) и микроскопическом полиангиите 99 взрослых пациентов получали терапию ритуксимабом (375 мг/м² площади поверхности тела 1 раз в неделю в течение 4 недель) и глюкокортикостероидами для индукции ремиссии (см. раздел 5.1).

В таблице 5 приведены нежелательные реакции, которые наблюдались при применении ритуксимаба с частотой $\geq 5\%$, либо с более высокой частотой в группе сравнения.

Таблица 5. НР, отмеченные в клиническом исследовании 1 по применению ритуксимаба при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) и микроскопическом полиангиите в рамках индукционной терапии у взрослых пациентов, которые наблюдались в течение 6 месяцев после терапии ритуксимабом с частотой $\geq 5\%$, либо с

более высокой частотой в группе сравнения, либо в период пострегистрационного наблюдения

Нежелательная реакция в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	Частота
Инфекции и инвазии	
Инфекции мочевыводящих путей	7 %
Бронхит	5 %
Опоясывающий герпес	5 %
Назофарингит	5 %
Серьезные вирусные инфекции ¹	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Тромбоцитопения	7 %
Нарушения со стороны иммунной системы	
Синдром высвобождения цитокинов	5 %
Нарушения метаболизма и питания	
Гиперкалиемия	5 %
Психические нарушения	
Бессонница	14 %
Нарушения со стороны нервной системы	
Головокружение	10 %
Тремор	10 %
Нарушения со стороны сосудов	
Повышение артериального давления	12 %
Приливы	5 %
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель	12 %
Одышка	11 %
Носовое кровотечение	11 %
Заложенность носа	6 %
Желудочно-кишечные нарушения	
Диарея	18 %
Диспепсия	6 %

Нежелательная реакция в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	Частота
Запор	5 %
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
Акне	7 %
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Мышечные спазмы	18 %
Артралгия	15 %
Боли в спине	10 %
Мышечная слабость	5 %
Костно-мышечная боль	5 %
Боли в конечностях	5 %
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Периферические отеки	16 %
Лабораторные и инструментальные данные	
Снижение уровня гемоглобина	6 %
¹ Наблюдались при пострегистрационном применении. См. также подраздел «Инфекции» ниже.	

Поддерживающая терапия у взрослых пациентов (клиническое исследование 2 по применению ритуксимаба при терапии тяжелой формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита у взрослых пациентов)

В клиническом исследовании 2 тяжелой формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита 57 взрослых пациентов получали лечение ритуксимабом для поддержания ремиссии (см. раздел 5.1).

Таблица 6. НР, отмеченные в клиническом исследовании 2 при терапии тяжелой формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита у взрослых пациентов, которые наблюдались при терапии ритуксимабом с частотой $\geq 5\%$, либо с более высокой частотой в группе сравнения, либо в период пострегистрационного наблюдения

Нежелательная реакция в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности	Частота
---	----------------

MedDRA	
Инфекции и инвазии	
Бронхит	14 %
Ринит	5 %
Серьезные вирусные инфекции ¹	Неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Одышка	9%
Желудочно-кишечные нарушения	
Диарея	7 %
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Пирексия	9 %
Гриппоподобное заболевание	5 %
Периферические отеки	5 %
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Инфузионные реакции ²	12 %
¹ Наблюдались при пострегистрационном применении. См. также подраздел «Инфекции» ниже. ² Подробная информация об инфузионных реакциях приведена в подразделе «Описание отдельных нежелательных реакций».	

Общий профиль безопасности препарата соответствует хорошо изученному профилю безопасности ритуксимаба при применении по одобренным аутоиммунным заболеваниям, включая гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит. 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 инфузионные реакции и инфекции.

Долгосрочное последующее наблюдение у взрослых пациентов (клиническое исследование 3 гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита у взрослых пациентов)

В долгосрочном наблюдательном исследовании по безопасности 97 взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом 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 ревматоидного артрита, гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопического полиангиита, о новых НР не сообщалось.

Дети

25 пациентов детского возраста с активной формой гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопического полиангиита 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 применяли на усмотрение лечащего врача (17 из 25 пациентов получали дополнительное лечение ритуксимабом). Сопутствующее применение другой иммуносупрессивной терапии было разрешено (см. раздел 5.1).

К нежелательным реакциям относили все НР, которые наблюдались при применении ритуксимаба с частотой $\geq 10\%$. Они включали: инфекции (отмечены у 17 пациентов [68 %] во время индукционной терапии, у 23 пациентов [92 %] в течение всего периода наблюдения), инфузионные реакции (отмечены у 15 пациентов [60 %] во время индукции ремиссии, у 17 пациентов [68 %] в течение всего периода наблюдения) и тошнота (отмечена у 4 пациентов [16 %] во время индукционной терапии, у 5 пациентов [20 %] в течение всего периода наблюдения).

Профиль безопасности ритуксимаба при применении у пациентов детского возраста с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом соответствует по типу, характеру и степени тяжести хорошо изученному профилю безопасности препарата при применении у взрослых пациентов с аутоиммунными заболеваниями по одобренным показаниям, включая гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

Инфузионными реакциями в клиническом исследовании 1 индукционной терапии у взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом считались любые НР, возникающие в течение 24 ч после инфузии ритуксимаба, которые принимались исследователями как связанные с инфузией в рамках популяции для оценки безопасности.

У 12 % пациентов (12 из 99 пациентов, получивших терапию ритуксимабом) возникла как минимум одна инфузионная реакция. Все инфузионные реакции были 1 и 2 степени тяжести. Наиболее часто инфузионные реакции включали синдром высвобождения

цитокинов, приливы, раздражение горла и тремор. Ритуксимаб применялся в комбинации с внутривенными глюкокортикостероидами, что могло уменьшить частоту и тяжесть описанных нежелательных реакций.

В клиническом исследовании 2 поддерживающей терапии у взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом у 12 % (7 из 57) пациентов, получавших ритуксимаб, сообщалось о развитии как минимум одной инфузионной реакции. Частота возникновения симптомов инфузионной реакции была наиболее высокой во время или сразу после первой инфузии (9 %) и уменьшалась при последующих инфузиях (<4 %). Все симптомы инфузионной реакции 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 гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита у пациентов детского возраста сообщалось об инфузионных реакциях преимущественно во время первой инфузии (8 пациентов [32 %]), и со временем и количеством инфузий частота возникновения инфузионных реакций уменьшалась (20 % - во время второй инфузии, 12 % - во время третьей инфузии и 8 % - во время четвертой инфузии). Наиболее частыми симптомами инфузионных реакций во время индукции ремиссии были: головная боль, сыпь, слизистые выделения из носа, лихорадка (8 % для каждого симптома). Наблюдаемые симптомы инфузионных реакций были аналогичны таковым у взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом, получавших ритуксимаб. Большинство инфузионных реакций было 1 и 2 степени тяжести, выявлены две несерьезные инфузионные реакции 3 степени и не сообщалось об инфузионных реакциях 4 и 5 степени тяжести. Одна серьезная НР 2 степени тяжести (генерализованный отек – разрешился после лечения) сообщалось у 1 пациента (см. раздел 4.4).

Инфекции

В клиническом исследовании 1 гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита общая частота возникновения инфекций на момент оценки первичной конечной точки через 6 месяцев составила приблизительно 237 на 100 пациенто-лет (95 %-ный доверительный интервал (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 гранулематозом с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопическим полиангиитом 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 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 гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопического полиангиита 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 %]).

На пострегистрационном этапе сообщалось о серьезных вирусных инфекциях у пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопическим полиангиитом, получавшим лечение ритуксимабом.

Злокачественные заболевания

В клиническом исследовании 1 индукционной терапии у взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопическим полиангиитом 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 гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом не сообщалось о возникновении злокачественных заболеваний в течение периода последующего наблюдения продолжительностью 54 месяцев.

Нарушения со стороны сердца

В клиническом исследовании 1 гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита частота возникновения явлений со стороны сердца на момент оценки первичной конечной точки через 6 месяцев составила приблизительно 273 на 100 пациенто-лет (95 %-ный ДИ: 149-470). Частота серьезных явлений со стороны сердца составила 2,1 на 100 пациенто-лет (95 %-ный ДИ: 3-15). Наиболее часто сообщалось о таких нежелательных реакциях, как тахикардия (4%) и мерцательная аритмия (3 %) (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны нервной системы

Сообщалось о случаях развития синдрома обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRES)/синдрома обратимой лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRLS) при лечении аутоиммунных заболеваний. Признаки и симптомы включали нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения с/без повышения 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.

Реактивация вируса гепатита В

У пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом, получавших лечение ритуксимабом в ходе пострегистрационного наблюдения, сообщалось о небольшом числе случаев реактивации вируса гепатита В, некоторые из которых были с летальным исходом.

Гипогаммаглобулинемия

Гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации IgA, IgG и IgM ниже нижней границы нормы) наблюдалась у взрослых и детей с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом, получавших лечение ритуксимабом.

В клиническом исследовании 1 индукционной терапии у взрослых пациентов снижение концентрации иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM ниже нижней границы нормы на 6 месяцев 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 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 ограниченных данных. Последствия длительного истощения пула В-клеток у пациентов детского возраста неизвестны.

Нейтропения

В клиническом исследовании 1 гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита 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 увеличение частоты серьезных инфекций, связанных с нейтропенией.

В клиническом исследовании 2 гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита нейтропения любой степени тяжести возникла 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.

Ниже представлен опыт применения препарата при пузырчатке обыкновенной.

Резюме профиля безопасности

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

Профиль безопасности ритуксимаба в комбинации с кратковременной низкодозированной терапией глюкокортикостероидами 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 1000 мг в/в в день 1 курса и повторно в дозе 1000 мг в день 15 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 5.1).

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 тяжести, требующей перорального введения глюкокортикостероидов. 67 пациентов с пузырчаткой обыкновенной получали лечение ритуксимабом, начиная с в/в инфузии в дозе 1000 мг в день 1 курса и последующей в/в инфузией в дозе 1000 мг в день 15 курса. Введение повторяли на 24 и 26 неделях, с дальнейшим наблюдением вплоть до 52 недели (см. раздел 5.1).

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Клинические исследования пузырчатки обыкновенной 1 и 2

В таблице 7 приведены НР, которые 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 реакции, которые наблюдались с частотой $\geq 5\%$ при применении ритуксимаба у пациентов с пузырчаткой обыкновенной с абсолютной разницей $\geq 2\%$ по сравнению с контрольной группой лечения преднизолоном вплоть до 24 месяцев. Не наблюдалось пациентов, выбывших из исследования из-за инфузионных реакций в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1. В клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 2 НР были определены как нежелательные

реакции, которые наблюдались при применении ритуксемаба с частотой $\geq 5\%$, и считавшиеся связанными с лечением.

Таблица 7. НР, отмеченные в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1 (до 24 месяцев терапии) и в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 2 (до 52 недель 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
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Папиллома кожи	
Психические нарушения	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	Алоpecia	Зуд Крапивница Нарушения 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, отравления и осложнения процедур	Инфузионные реакции ²		
¹ Наблюдались при пострегистрационном применении. См. также подраздел «Инфекции» ниже. ² К инфузионным реакциям 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.			

Класс систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	Очень часто	Часто	Частота неизвестна
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 инфузионных реакциях сообщалось часто (58 %). Все инфузионные реакции были легкой или средней степени тяжести. Соотношение пациентов, у которых проявились инфузионные реакции, 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 инфузионных реакций. Симптомы инфузионных реакций по типу и степени тяжести соответствовали тем, которые наблюдались у пациентов с ревматоидным артритом, гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом.

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

Инфекции

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, межпозвоночный 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 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 внутривенной премедикационной инфузией метилпреднизолона.

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства Здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz/>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am, info@ampra.am

Сайт: <https://pharm.am/>

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

В связи с увеличением риска инфекционных осложнений при истощении пула В-лимфоцитов следует рассмотреть необходимость регулярного проведения развернутого

общего анализа крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01FA01

Препарат АЦЕЛЛБИЯ является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

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. Экспрессированный на клетке CD20 после связывания с антителом не интернализуется и перестает поступать с клеточной мембраны во внеклеточное пространство. CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена, и поэтому не конкурирует за связывание с антителом.

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

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 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 и микроскопическим полиангиитом 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 % обследованных пациентов с неходжкинской лимфомой. Антимышинные антитела у обследованных пациентов не выявлены.

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 у ~10 % пациентов с ревматоидным артритом 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 гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом у 23 % пациентов, получающих ритуксимаб во время индукционной терапии, и 18 % пациентов, получающих ритуксимаб во время поддерживающей терапии, были выявлены антитела к препарату.

В клиническом исследовании у 16 % 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 гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом.

Пациенты с пузырьчаткой обыкновенной

В клиническом исследовании по применению ритуксимаба в комбинации с кратковременной схемой лечения преднизолоном в низких дозах в сравнении с длительным лечением стандартными дозами преднизолона к 18 месяцу терапии суммарно у 56 % пациентов с пузырьчаткой обыкновенной, получающих ритуксимаб (14 случаев индуцированы терапией, 5 случаев усугублены на фоне лечения), были выявлены антитела к препарату.

В клиническом исследовании по оценке эффективности и безопасности ритуксимаба по сравнению с микофенолатом мофетилом (ММФ) в лечении пациентов с активной формой пузырьчатки обыкновенной средней или тяжелой степени тяжести к 52 неделе терапии суммарно у 31.7 % пациентов, получающих ритуксимаб, были выявлены антитела к препарату (19 случаев индуцированы терапией, 1 случай усугубления на фоне лечения).

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Неходжкинская лимфома

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 СНОР (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/день, 0,59 л/день и 2,7 л, соответственно. Медиана терминального периода полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 22 дня. Исходный уровень CD19-положительных клеток и размер опухолевого очага влияет на CL_2 ритуксимаба 375 мг/м² 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 м²) и от химиотерапии по схеме СНОР

и составляют 27,1 % и 19,0 %, соответственно. Возраст, пол, расовая принадлежность, общее состояние по шкале ВОЗ (Всемирной организации 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 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 В, С и D (классификация IWF – International Working Formulation), чем с подтипом А. Следы ритуксимаба можно обнаружить в организме в течение 3-6 месяцев после последней инфузии.

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

По данным собственного сравнительного изучения фармакокинетики ритуксимаба у пациентов с неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности, показатель площади под кривой «концентрация-время» в группе препарата АЦЕЛЛБИЯ составил 16170,57 (мкг/мл)×ч, при использовании препарата Мабтера – 17608,42 (мкг/мл)×ч, клиренс ритуксимаба – 43,87 мл/(ч×кг) и 43,17 мл/(ч×кг) соответственно. Максимальная концентрация $C_{\max}$ препарата АЦЕЛЛБИЯ равнялась 172,19 мкг/мл, а время ее достижения $T_{\max}$ – 31,17 ч, в группе препарата Мабтера аналогичные показатели составили 190,68 мкг/мл и 37,47 часов соответственно. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составил в группе лечения препаратом АЦЕЛЛБИЯ 49,60 ч, в группе лечения препаратом Мабтера 48,95 ч. Отношение средних геометрических значений показателя AUC_{0-168} препарата АЦЕЛЛБИЯ и препарата Мабтера составило 80,13 – 118,18 %, отношение средних геометрических значений показателя $C_{\max}$ препарата АЦЕЛЛБИЯ и препарата Мабтера - 81,82 – 115,82 %, что свидетельствует об эквивалентности фармакокинетических свойств препаратов АЦЕЛЛБИЯ и Мабтера при внутривенном введении пациентам.

Распространенная CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта/лейкоз Беркитта (зрелый В-клеточный острый лейкоз) или Беркиттоподобная лимфома у пациентов детского возраста.

В клиническом исследовании у пациентов детского возраста с распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта/лейкозом Беркитта (зрелым В-клеточный острый 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 максимальной концентрации составило 247 мкг/мл (цикл 4). При применении данного режима дозирования сохранялись остаточные уровни препарата (средние геометрические: $41,8 \text{ мкг/мл}$ (перед введением препарата в цикле 2; после цикла 1), $67,7 \text{ мкг/мл}$ (перед введением препарата в цикле 3; после цикла 2) и $58,5 \text{ мкг/мл}$ (перед введением препарата в цикле 4; после цикла 3)). Медиана периода полувыведения у пациентов детского возраста от 3 лет и старше составила 26 дней.

Фармакокинетические характеристики ритуксимаба у пациентов детского возраста с распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта/лейкозом Беркитта (зрелым В-клеточный острый 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. Меньший исходный размер опухоли связан с более высокой экспозицией вследствие более низкого значения, зависящего 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 8. Прогнозируемые фармакокинетические параметры после введения ритуксимаба у пациентов детского возраста с распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта/лейкозом Беркитта (зрелый В-клеточный острый лейкоз) или Беркиттоподобной лимфомой.

Возрастная группа	От 6 мес до 3 лет	От 3 лет до 12 лет	От 12 лет 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 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

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/м² 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 гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом после четырех инфузий ритуксимаба в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю представлены в таблице ниже.

Таблица 9. Популяционный фармакокинетический анализ у взрослых и детей с гранулематозом 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, принимая во внимание влияние площади поверхности тела на клиренс и параметры объема распределения.

Пузырчатка обыкновенная

Данные популяционного фармакокинетического анализа после четырех инфузий ритуксимаба в дозе 1000 мг на 1, 15, 168 и 182 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 10. 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 гранулематозе с полиангиитом/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 (от 6 лет до 12 лет) и 16 подростков (от 12 до 18 лет). Площадь поверхности тела была значимой ковариатой, влияющей на фармакокинетику ритуксимаба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

натрия цитрата дигидрат

полисорбат-80

натрия хлорид

хлористоводородная кислота (для коррекции pH)

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

После разведения

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 инфузий происходило в контролируемых и валидированных условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°C. Не замораживать.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл, 30 мл или 50 мл препарата помещают во флакон из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, закупоренный бромбутиловой резиновой пробкой, с обкаткой алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону (по 30 мл или 50 мл препарата) с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона или по 2 флакона (по 10 мл препарата) в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

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

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

препаратом.

Правила приготовления раствора

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Следует использовать стерильную иглу и шприц для приготовления раствора для инфузий.

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

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей в Российской Федерации, Республике Армения, Республике Беларусь, Республике Казахстан направлять по адресу:

Российская Федерация,

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Информация о развитии нежелательных реакций может быть направлена по адресу: safety@biocad.ru.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата АЦЕЛЛБИЯ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>