

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мабтера, 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 мышинные последовательности вариабельной области легкой и тяжелой цепей и последовательности константных областей IgG1 человека. Антитело получено с использованием суспензии клеточной культуры млекопитающих (яичник китайского хомячка) и очищено с помощью аффинной и ионообменной хроматографии, включая процедуры инактивации и удаления специфических вирусов.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: ритуксимаб.

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

Каждый флакон с 10 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 100 мг ритуксимаба.

Каждый флакон с 50 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий 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 опалесцирующая, бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Мабтера показан к применению по следующим показаниям.

Неходжкинская лимфома

Рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная неходжкинская лимфома (НХЛ) низкой степени злокачественности или фолликулярная лимфома (ФЛ) у взрослых.

ФЛ III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных взрослых.

ФЛ в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию у взрослых.

CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная НХЛ в комбинации с химиотерапией по схеме циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон (СНОР) у взрослых.

Распространенная CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта/лейкоз Беркитта (зрелый В-клеточный острый лейкоз) или Беркиттоподобная лимфома в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет.

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) в комбинации с химиотерапией у взрослых, ранее не получавших стандартную терапию.

Рецидивирующий или химиоустойчивый ХЛЛ в комбинации с химиотерапией у взрослых.

Ревматоидный артрит

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

Гранулематоз с полиангиитом (или гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

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

Тяжелые формы активного ГПА (гранулематоза Вегенера) и МПА у детей в возрасте от 2 до 18 лет в комбинации с ГКС для индукции ремиссии.

Пузырчатка обыкновенная (*Pemphigus vulgaris*)

Пузырчатка обыкновенная средней или тяжелой степени тяжести у взрослых.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Мабтера должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом.

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

Премедикация и профилактические препараты

Все показания

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

Неходжкинская лимфома и хронический лимфолейкоз

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

У детей с НХЛ премедикация парацетамолом и антигистаминным препаратом (дифенгидрамин или его аналог) должна быть проведена за 30-60 минут до начала каждой внутривенной (в/в) инфузии препарата Мабтера. Кроме того, пациенты также должны будут получать преднизолон, как указано в таблице 1.

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

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

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

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

У взрослых с ГПА (гранулематозом Вегенера) или МПА рекомендуется вводить метилпреднизолон в/в в дозе 1000 мг/сут в течение 1-3 дней до первой инфузии препарата Мабтера (последнюю дозу метилпреднизолона можно ввести в день проведения первой инфузии препарата Мабтера). Затем применяют 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 Мабтера.

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

У детей с ГПА (гранулематозом Вегенера) или МПА перед первой в/в инфузией препарата Мабтера 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 Мабтера пациент может получить до 3 дополнительных суточных доз (30 мг/кг) метилпреднизолона в/в.

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

Режим дозирования

Коррекция дозы в ходе терапии

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

Неходжжкинская лимфома

Фолликулярная лимфома у взрослых пациентов

• Комбинированная терапия

У ранее нелеченных пациентов или пациентов с рецидивирующей/химиоустойчивой ФЛ рекомендуемая доза препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией в рамках индукционной терапии составляет $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ площади поверхности тела на цикл, продолжительность терапии до 8 циклов.

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

- Поддерживающая терапия

1. Ранее нелеченные пациенты с фолликулярной лимфомой

Для поддерживающей терапии у пациентов с ранее нелеченной ФЛ, ответивших на индукционную терапию, рекомендуемая доза препарата Мабтера составляет 375 мг/м² площади поверхности тела 1 раз в 2 месяца (начиная через 2 месяца после последней дозы индукционной терапии) до прогрессирования заболевания или максимально допустимого периода применения 2 года (всего 12 инфузий).

2. Пациенты с рецидивирующей/химиоустойчивой фолликулярной лимфомой

Для поддерживающей терапии у пациентов с рецидивирующей/химиоустойчивой ФЛ, ответивших на индукционную терапию, рекомендуемая доза препарата Мабтера составляет 375 мг/м² 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 ФЛ III-IV стадии, резистентной к химиотерапии или находящейся в стадии второго либо последующего рецидива после химиотерапии, рекомендуемая доза препарата Мабтера в рамках индукционной монотерапии составляет 375 мг/м² площади поверхности тела в виде в/в инфузии 1 раз в неделю, в течение 4 недель.

При повторном лечении препаратом Мабтера в рамках монотерапии у пациентов, которые ответили на предшествующую монотерапию препаратом Мабтера по поводу рецидивирующей/химиоустойчивой ФЛ, рекомендуемая доза составляет 375 мг/м² 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 Мабтера следует применять в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР. Рекомендуемая доза препарата Мабтера составляет 375 мг/м² площади поверхности тела в день 1 каждого цикла химиотерапии после в/в введения ГКС по схеме СНОР, всего 8 циклов. Безопасность и эффективность препарата Мабтера, применяемого в комбинации с другими схемами химиотерапии при диффузной В-крупноклеточной НХЛ, не установлены.

Хронический лимфолейкоз

В комбинации с химиотерапией (у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию и при рецидивирующем/химиоустойчивом лимфолейкозе) рекомендуемая доза препарата Мабтера 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 Мабтера.

Ревматоидный артрит

Курс лечения препаратом Мабтера состоит из двух в/в инфузий по 1000 мг. Рекомендуемая доза препарата Мабтера 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 ГПА и МПА рекомендуемая доза препарата Мабтера 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 Мабтера поддерживающую терапию взрослых пациентов с ГПА и МПА следует начинать не ранее, чем через 16 недель после предыдущего введения препарата Мабтера.

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

Препарат Мабтера 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 Мабтера 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 Мабтера – до 5 лет.

Пузырчатка обыкновенная

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

Поддерживающая терапия

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

Применение в случае рецидива

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Неходжкинская лимфома

У детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с ранее нелеченной распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта/лейкозом Беркитта (зрелым В-клеточным острым лейкозом) или Беркиттоподобной лимфомой препарат Мабтера должен применяться в комбинации с системной Lymphome Malin B (LMB) химиотерапией (см. таблицы 1 и 2). Рекомендуемая доза препарата Мабтера составляет 375

мг/м² площади поверхности тела в виде в/в инфузии. Коррекция дозы препарата Мабтера, кроме как в соответствии с площадью поверхности тела, не требуется.

Безопасность и эффективность применения препарата Мабтера у детей в возрасте от 6 месяцев 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. Данные по применению препарата Мабтера у детей младше 3 лет ограничены (см. раздел 5.1).

Препарат Мабтера не следует применять у детей младше 6 месяцев с CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (см. раздел 5.1).

Таблица 1. Доза препарата Мабтера у пациентов детского возраста с НХЛ

Цикл	День терапии	Особенности применения
Предварительная фаза (COP)	Препарат Мабтера не вводится	-
1 курс индукционной терапии (COPDAM1)	День минус 2 (соответствует 6 дню предварительной фазы) 1 инфузия препарата Мабтера	Во время 1 курса индукционной терапии преднизолон назначается в составе курса химиотерапии и должен вводиться перед введением препарата Мабтера
	День 1 2 инфузия препарата Мабтера	Препарат Мабтера вводится через 48 часов после первой инфузии препарата Мабтера
2 курс индукционной терапии (COPDAM2)	День минус 2 3 инфузия препарата Мабтера	Во время 2 курса индукционной терапии преднизолон не назначается при введении препарата Мабтера
	День 1 4 инфузия препарата Мабтера	Препарат Мабтера вводится через 48 часов после введения третьей инфузии препарата Мабтера
1 курс консолидационной терапии (CYM/CYVE)	День 1 5 инфузия препарата Мабтера	Преднизолон не назначается при введении препарата Мабтера
2 курс консолидационной терапии (CYM/CYVE)	День 1 6 инфузия препарата Мабтера	Преднизолон не назначается при введении препарата Мабтера
1 курс поддерживающей терапии (M1)	Дни с 25 по 28 2 курса консолидационной терапии (CYVE) Препарат Мабтера не вводится	Начинается, когда после 2 курса консолидационной терапии (CYVE) в периферической крови значение АЧН $>1.0 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$
2 курс поддерживающей терапии (M2)	День 28 1 курса поддерживающей терапии (M1) Препарат Мабтера не вводится	-

АЧН – абсолютное число нейтрофилов; СОР – циклофосфамид, винкристин, преднизолон; COPDAM - циклофосфамид, винкристин, преднизолон, доксорубицин, метотрексат; СУМ - цитарабин и метотрексат; СУВЕ - цитарабин и этопозид.
--

Таблица 2. План лечения пациентов детского возраста с НХЛ. Лечение препаратом Мабтера и сопутствующая химиотерапия

План лечения	Стадия заболевания	Особенности применения
Группа В	Стадия III с высоким уровнем активности ЛДГ (> верхняя граница нормы (N) x 2), Стадия IV без вовлечения ЦНС	После предварительной фазы, следуют 4 курса терапии: 2 курса индукционной терапии (COPDAM) с HDMTX 3 мг/м ² и 2 курса консолидационной терапии (CYM)
Группа С	Группа С1: BAL без вовлечения ЦНС, Стадия IV и BAL с вовлечением ЦНС и без вовлечения СМЖ	После предварительной фазы следуют 6 курсов терапии: 2 курса индукционной терапии (COPDAM) с HDMTX 8 мг/м ² , 2 курса консолидационной терапии (CYVE) и 2 курса поддерживающей терапии (M1 и M2)
	Группа С3: 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.		

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

Индукция ремиссии

Рекомендуемый режим дозирования препарата Мабтера в рамках терапии индукции ремиссии у детей старше 2 лет с тяжелыми формами активного ГПА или МПА 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 Мабтера у детей в возрасте от 2 до 18 лет по аутоиммунным показаниям, отличным от активного ГПА или МПА, не установлены.

Препарат Мабтера не следует применять у детей младше 2 лет с тяжелыми формами активного ГПА или МПА из-за вероятности нарушения иммунного ответа после вакцинации от распространенных детских заболеваний, предупреждаемых вакцинацией (например, корь, паротит, краснуха и полиомиелит) (см. раздел 5.1).

Способ применения

Все показания

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

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

Перед применением препарата Мабтера следует внимательно ознакомиться с листком-вкладышем и этикеткой 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 СВЦ (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 НХЛ следует также оценивать наличие признаков СЛО, включая соответствующие лабораторные тесты, и легочной инфильтрации по данным рентгенографии органов грудной клетки. Всем пациентам не следует повторно начинать инфузию препарата до полного разрешения всех симптомов, нормализации лабораторных показателей и данных рентгенографии органов грудной клетки. При этом инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей не более половины от предыдущей скорости введения. Если аналогичные тяжелые нежелательные реакции (НР) возникают во второй раз, следует серьезно рассмотреть вопрос о прекращении лечения в индивидуальном порядке.

Выраженность ИР 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.

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

Первая инфузия

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

Последующие инфузии

Последующие инфузии препарата Мабтера 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

Первая инфузия

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 ИР, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч.

Последующие инфузии

Последующие инфузии препарата Мабтера 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.

Ревматоидный артрит

- Альтернативная схема увеличения скорости последующих инфузий

Если у пациента ранее не наблюдалось развития серьезных ИР при введении препарата Мабтера в дозе 1000 мг в рамках стандартной схемы введения препарата, возможно более быстрое проведение второй и последующих инфузий препарата Мабтера, 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 ИР на введение биологических препаратов, в том числе ритуксимаба.

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

4.3. Противопоказания

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

Острые тяжелые инфекционные заболевания (см. раздел 4.4).

Выраженный первичный или вторичный иммунодефицит.

Тяжелая сердечная недостаточность (класс IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) или тяжелое, неконтролируемое заболевание сердца при РА, ГПА, МПА и пузырчатке обыкновенной (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Мабтера.

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

Прослеживаемость

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

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

Пациентов, которые получают лечение препаратом Мабтера при РА, ГПА, МПА или пузырчатке обыкновенной, рекомендуется ознакомить с карточкой-памяткой во время каждой инфузии. Карточка-памятка содержит важную информацию по безопасности в отношении потенциального увеличения риска инфекций, включая прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию (ПМЛ).

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

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

симптомов с ПМЛ. В зависимости от клинических показаний следует рассмотреть необходимость консультации невролога.

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

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

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

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

Нарушения со стороны сердца

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

Инфекции

Исходя из механизма действия препарата Мабтера и знаний о том, что В-клетки играют важную роль в поддержании нормального иммунного ответа, у пациентов после терапии препаратом Мабтера риск инфекций повышен (см. раздел 5.1). Во время терапии препаратом Мабтера могут развиваться серьезные инфекции, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). Препарат Мабтера не следует назначать пациентам с острыми тяжелыми инфекционными заболеваниями (например, с туберкулезом, сепсисом и оппортунистическими инфекциями – см. раздел 4.3) или пациентам со значительными нарушениями иммунитета (например, при очень низком уровне CD4 или CD8). Врачам следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о применении препарата Мабтера у пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе или состояниями, предрасполагающими к развитию серьезной инфекции, например, гипогаммаглобулинемии (см. раздел 4.8). Рекомендуются перед началом лечения препаратом Мабтера определять уровень иммуноглобулинов.

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

Информацию о ПМЛ см. выше.

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

Гепатит В

При применении препарата Мабтера у пациентов отмечались случаи реактивации вируса гепатита В (в том числе с летальным исходом). Большинство из этих пациентов также получали цитотоксическую химиотерапию. Ограниченная информация, полученная в рамках одного исследования у пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым ХЛЛ, позволяет

предположить, что терапия препаратом Мабтера может также ухудшить течение первичного гепатита В.

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

Ложноотрицательные результаты серологических тестов

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Неходжкинская лимфома и хронический лимфолейкоз

Инфузионные реакции

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

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

В период пострегистрационного применения препарата Мабтера сообщалось о тяжелых ИР с летальным исходом, которые развивались в пределах 30 минут – 2 часов после начала первой в/в инфузии препарата Мабтера. Данные реакции характеризовались явлениями со стороны легких и, в ряде случаев, помимо лихорадки, озноба, дрожи, артериальной гипотензии, крапивницы, ангионевротического отека и других симптомов включали быстрый лизис опухоли и признаки СЛО (см. раздел 4.8).

Тяжелый СВЦ помимо лихорадки, озноба, дрожи, крапивницы и ангионевротического отека, характеризуется тяжелой одышкой, часто сопровождающейся бронхоспазмом и гипоксией. Данный синдром может сопровождаться рядом признаков СЛО, такими как гиперурикемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, острая почечная недостаточность, повышение активности ЛДГ, и может приводить к острой дыхательной недостаточности и летальному исходу. Острая дыхательная недостаточность может сопровождаться такими явлениями, как образование интерстициальных инфильтратов в легких или отеком легких, определяемых при рентгенографии органов грудной клетки. Синдром часто проявляется в течение 1 или 2 часов после начала первой инфузии. У пациентов с дыхательной недостаточностью в анамнезе или опухолевой инфильтрацией легких может быть повышен риск развития неблагоприятного исхода; при лечении таких пациентов следует соблюдать повышенную осторожность. При развитии тяжелого СВЦ следует немедленно прервать инфузию (см. раздел 4.2) и провести интенсивную симптоматическую терапию. Поскольку первоначальное улучшение клинической симптоматики может смениться ухудшением,

пациентов следует тщательно наблюдать вплоть до разрешения или исключения СЛЮ или инфильтрации легких. Продолжение лечения пациентов после полного разрешения признаков и симптомов в редких случаях приводило к повторному возникновению тяжелого СВЦ.

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

ИР всех типов наблюдались у 77% пациентов, получавших терапию препаратом Мабтера (в том числе СВЦ, сопровождавшийся артериальной гипотензией и бронхоспазмом у 10% пациентов) – см. раздел 4.8. Эти симптомы обычно были обратимыми при прерывании инфузии препарата Мабтера и применении антипиретика, антигистаминного препарата и, в ряде случаев, кислорода, в/в введения физиологического раствора или бронходилататоров и, при необходимости, ГКС. Информацию о тяжелых реакциях СВЦ см. выше.

При в/в введении белковых препаратов описаны случаи развития анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности. В отличие от СВЦ, истинные реакции гиперчувствительности обычно развиваются в течение нескольких минут после начала инфузии. Во время введения препарата Мабтера должны быть доступны лекарственные средства для купирования реакций гиперчувствительности, например, эпинефрин (адреналин), антигистаминные препараты и ГКС для немедленного применения в случае развития аллергических реакций. Клинические проявления анафилаксии могут быть сходными с клиническими проявлениями СВЦ (описано выше). Реакции, обусловленные гиперчувствительностью, отмечались реже, чем реакции, обусловленные высвобождением цитокинов.

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

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

Нарушения со стороны крови

Хотя монотерапия препаратом Мабтера не оказывает миелосупрессивного действия, необходимо с осторожностью подходить к назначению препарата при числе нейтрофилов $<1.5 \times 10^9/\text{л}$ и/или при числе тромбоцитов $<75 \times 10^9/\text{л}$, поскольку опыт его клинического применения у таких пациентов ограничен. Препарат Мабтера применялся у 21 пациента после аутологичной трансплантации костного мозга и в других группах риска с возможным нарушением функции костного мозга, не вызывая явлений миелотоксичности.

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

Иммунизация

Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения препаратом Мабтера у пациентов с НХЛ и ХЛЛ не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться. В нерандомизированном исследовании у пациентов с рецидивирующей НХЛ низкой степени злокачественности, получавших монотерапию препаратом Мабтера, наблюдалось снижение частоты ответа на введение столбнячного анатоксина (16% против 81%) и KHL-неоантигена (KHL-гемоцианин моллюска фиссурелии)

(4% против 76%, критерий оценки – более чем 2-кратное повышение титра антител) по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев, соответственно. У пациентов с ХЛЛ предположительно ожидаются сопоставимые результаты, учитывая сходство заболеваний, но этот вопрос не изучался в рамках клинических исследований.

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

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

Пациенты с ревматоидным артритом, ранее не получавшие метотрексат

Препарат Мабтера не рекомендован для лечения пациентов, ранее не получавших МТ, т.к. благоприятное соотношение польза/риск для данной категории пациентов не установлено.

Инфузионные реакции

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

В период пострегистрационного применения сообщалось о развитии у пациентов с РА тяжелых ИР с летальным исходом. При РА в большинстве случаев ИР, зарегистрированные в клинических исследованиях, были легкой или средней степени тяжести. Наиболее частыми симптомами были такие аллергические реакции, как головная боль, зуд, раздражение в горле, покраснение лица, сыпь, крапивница, артериальная гипертензия и пирексия. В целом доля пациентов, у которых отмечались какие-либо ИР, после первой инфузии была больше, чем после второй инфузии любого курса лечения. Частота возникновения ИР при последующих курсах лечения снижалась (см. раздел 4.8). Описанные реакции обычно были обратимыми при снижении скорости введения или прерывании инфузии препарата Мабтера и введении антипиретика, антигистаминного препарата и, в ряде случаев, кислорода, внутривенного введения физиологического раствора или бронходилататоров, и при необходимости ГКС. Необходимо тщательно наблюдать пациентов с ранее выявленными заболеваниями сердца, а также тех, у кого ранее отмечались ИР со стороны сердца и легких. При развитии ИР, в зависимости от их тяжести и необходимого лечения, введение препарата Мабтера следует временно приостановить или полностью прекратить. В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей не более половины от предыдущей скорости введения (например, со 100 мг/ч снизить до 50 мг/ч).

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

Данные по безопасности применения препарата Мабтера у пациентов с сердечной недостаточностью средней степени тяжести (класс III по NYHA) или тяжелым неконтролируемым течением сердечно-сосудистого заболевания отсутствуют. У пациентов, получавших препарат Мабтера, уже существовавшая ишемическая болезнь сердца переходила в симптоматическую форму, например, развивались стенокардия, а также трепетание и фибрилляция предсердий. Таким образом, у пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе и у лиц, у которых ранее развивались ИР со стороны сердца и легких, перед лечением препаратом Мабтера следует учесть риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений вследствие ИР и тщательно наблюдать за пациентами во время введения препарата. Из-за возможности развития артериальной гипотензии при введении препарата Мабтера следует рассмотреть вопрос об отмене антигипертензивных лекарственных средств не менее чем за 12 часов до инфузии препарата Мабтера.

ИР у пациентов с ГПА, МПА и пузырчаткой обыкновенной соответствовали тем, которые наблюдались у пациентов с РА в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении (см. раздел 4.8).

Отсроченная нейтропения

Необходимо проверять уровень нейтрофилов в крови перед проведением курса лечения препаратом Мабтера и регулярно в течение 6 месяцев после прекращения лечения или при признаках инфекции (см. раздел 4.8).

Иммунизация

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

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

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

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

Количество пациентов с РА и положительным титром антител к *Streptococcus pneumonia*, гриппу, паротиту, краснухе, ветряной оспе и столбнячному токсину до и через 1 год после начала терапии препаратом Мабтера не изменялось.

Одновременное/последовательное применение других базисных противовоспалительных препаратов при ревматоидном артрите

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

Имеющихся результатов клинических исследований недостаточно для того, чтобы объективно оценить безопасность последовательного применения других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (в том числе ингибиторов ФНО и других биологических препаратов) после лечения препаратом Мабтера (см. раздел 4.5). Имеющиеся данные указывают на то, что частота клинически значимых инфекций остается неизменной при использовании подобных препаратов у пациентов, ранее получавших лечение препаратом Мабтера; тем не менее за пациентами следует тщательно наблюдать на предмет признаков инфекции, если биологические препараты и/или БПВП используются после лечения препаратом Мабтера.

Злокачественные новообразования

Иммуномодулирующие препараты могут повышать риск развития злокачественных новообразований. Однако имеющиеся на данный момент данные не предполагают увеличения риска развития злокачественных новообразований на фоне применения ритуксимаба для

лечения аутоиммунных заболеваний, кроме злокачественных новообразований, связанных с основным аутоиммунным состоянием.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 52.6 мг натрия на флакон объемом 10 мл и 263.2 мг натрия на флакон объемом 50 мл. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Дети

У пациентов с НХЛ младше 3 лет доступны ограниченные данные. Более подробную информацию см. в разделе 5.1.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные о лекарственных взаимодействиях препарата Мабтера ограничены.

У пациентов с ХЛЛ одновременное применение препарата Мабтера не влияло на фармакокинетику флударабина или циклофосфамида. Также не отмечалось явного влияния флударабина или циклофосфамида на фармакокинетику препарата Мабтера.

Одновременный прием МТ не влияет на фармакокинетику препарата Мабтера у пациентов с РА.

При назначении с другими моноклональными антителами с диагностической или лечебной целью у пациентов, имеющих антитела против белков мыши или антитела к лекарственному препарату, могут развиваться аллергические реакции или реакции гиперчувствительности.

Последующую терапию биологическим БПВП после лечения препаратом Мабтера получили 283 пациента с РА. Частота клинически значимых инфекций во время терапии препаратом Мабтера составляет 6.01 на 100 пациенто-лет по сравнению с последующей терапией другими биологическими БПВП – 4.97 на 100 пациенто-лет.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Иммуноглобулины G (IgG) способны проникать через плацентарный барьер.

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

Лактация

Ограниченные данные о выделении ритуксимаба с грудным молоком свидетельствуют об очень низких концентрациях ритуксимаба в грудном молоке (относительная детская доза менее 0.4%). Несколько случаев последующего наблюдения за младенцами, которые

находились на грудном вскармливании, описывают нормальный рост и развитие детей до 2 лет. Однако грудное вскармливание не рекомендуется в период терапии препаратом Мабтера и оптимально в течение 6 месяцев после завершения терапии, поскольку данные ограничены, и долгосрочные результаты воздействия на детей, находящихся на грудном вскармливании, остаются неизвестными.

Фертильность

Исследования у животных не выявили повреждающего воздействия ритуксимаба на репродуктивные органы.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

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

Резюме профиля безопасности

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

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

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

Наиболее часто сообщались/наблюдались следующие серьезные НР:

- ИР (включая СВИЦ, СЛО) (см. раздел 4.4);
- инфекции (см. раздел 4.4);
- явления со стороны сердечно-сосудистой системы (см. раздел раздел 4.4).

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Данные по частоте возникновения НР, отмеченных при применении препарата Мабтера 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 ($< 1/10000$);

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», см сноски.

Таблица 3. НР, отмеченные в клинических исследованиях или в период пострегистрационного наблюдения у пациентов с НХЛ и ХЛЛ, получавших препарат Мабтера 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	энтеровирусный менингоэнцефалит ^{2,3}
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нейтропения, лейкопения, +фебрильная нейтропения, +тромбоцитопения	анемия, +панцитопения, +гранулоцитопения	нарушения свертываемости крови, апластическая anemia, гемолитическая anemia, лимфаденопатия		транзиторное повышение сывороточных уровней IgM ⁴	отсроченная нейтропения ⁴
Нарушения со стороны иммунной	ИР ⁵ , ангионевротический	гиперчувствительность		анафилаксия	СЛЮ, СВЦ ⁵ , сывороточн	связанная с инфузией острая

системы	отек				ая болезнь	обратимая
						тромбоцитопения ⁴
Нарушения метаболизма и питания		гипергликемия, снижение массы тела, периферические отеки, 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 ⁶	невропатия черепно-мозговых нервов, потеря других видов чувствительности ⁶
Нарушения со стороны органа зрения		нарушение слезоотделения, конъюнктивит			потеря зрения ⁶	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		шум в ушах, боль в ушах				потеря слуха ⁶
Нарушения со стороны сердца		⁺ инфаркт миокарда ^{5,7} , аритмия, ⁺ мерцательная аритмия, тахикардия, ⁺ нарушение со стороны сердца	⁺ недостаточность левого желудочка, ⁺ наджелудочковая тахикардия, ⁺ желудочковая тахикардия, ⁺ стенокардия, ⁺ ишемия миокарда, брадикардия	тяжелые нарушения со стороны сердца ^{5,7}	сердечная недостаточность ^{5,7}	

Нарушения со стороны сосудов		артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия			васкулит (преимущественно кожный), лейкоцитокластический васкулит	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		бронхоспазм ⁵ , респираторные заболевания, боль в грудной клетке, одышка, усиление кашля, ринит	бронхиальная астма, облитерирующий бронхолит, нарушение функции легких, гипоксия	интерстициальная болезнь легких ⁸	дыхательная недостаточность ⁵	инфильтрация легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота	рвота, диарея, боль в животе, дисфагия, стоматит, запор, диспепсия, анорексия, першение в горле	увеличение живота		перфорация желудочно-кишечного тракта ⁸	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	зуд, сыпь, +алопеция	крапивница, потливость, повышенное потоотделение ночью, +заболевание со стороны кожи			тяжелые буллезные реакции, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) ⁸	
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		мышечный гипертонус, миалгия, артралгия, боль в спине, боль в области шеи, боль				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					почечная недостаточность ⁵	

Общие нарушения и реакции в месте введения	лихорадка, озноб, астения, головная боль	боль в очагах опухоли, приливы, слабость, гриппоподобный синдром, ⁺ утомляемость, ⁺ озноб, ⁺ полиорганная недостаточность ⁵	боль в месте инъекции				
Лабораторные и инструментальные данные	снижение концентрации иммуноглобулинов G (IgG)						

*MedDRA - медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности

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

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

² См. также пункт «Инфекции» ниже.

³ Отмечались в ходе пострегистрационного наблюдения

⁴ См. также пункт «Нарушения со стороны крови и лимфатической системы» ниже.

⁵ См. также пункт «ИР» ниже. В редких случаях отмечали летальные исходы.

⁶ Признаки и симптомы невропатии черепно-мозговых нервов. Возникали в разное время вплоть до нескольких месяцев после завершения терапии препаратом Мабтера.

⁷ Наблюдались в основном у пациентов с предшествующим заболеванием сердца и/или с кардиотоксичной химиотерапией; были преимущественно ассоциированы с ИР.

⁸ Включая случаи с летальным исходом.

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

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

В некоторых случаях сообщалось о дополнительных реакциях: инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, отек легких и острая обратимая тромбоцитопения. Обострение имевшихся ранее заболеваний сердца, таких как стенокардия, застойная сердечная недостаточность или тяжелые нарушения со стороны сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, мерцательная аритмия); отек легких, полиорганная недостаточность, СЛО,

СВЦ, почечная недостаточность и дыхательная недостаточность отмечали с меньшей или неизвестной частотой. Частота возникновения симптомов ИР существенно уменьшалась при последующих инфузиях препарата и составляла <1% к восьмому циклу терапии, содержащей препарат Мабтера.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

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

В рандомизированных исследованиях локализованные кандидозные инфекции, а также опоясывающий герпес отмечали с более высокой частотой в группах терапии препаратом Мабтера. Тяжелые инфекции были отмечены примерно у 4% пациентов, получавших лечение препаратом Мабтера в качестве монотерапии. При терапии препаратом Мабтера наблюдалось увеличение общей частоты инфекций, в том числе инфекций 3 или 4 степени тяжести в течение курса поддерживающей терапии препаратом Мабтера продолжительностью до 2 лет при сравнении с группой наблюдения. Не наблюдалось кумулятивной токсичности в отношении инфекций, зарегистрированных в течение 2-летнего периода терапии. Кроме того, во время терапии препаратом Мабтера отмечали другие тяжелые вирусные инфекции (первичная инфекция, реактивация вируса или обострение), некоторые из которых привели к летальному исходу. Большинство пациентов получали препарат Мабтера в сочетании с химиотерапией или в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Примерами таких тяжелых вирусных инфекций являются инфекции, вызванные герпесвирусами (цитомегаловирус, Varicella Zoster и Herpes simplex), полиомавирусом JC (ПМЛ), энтеровирусом (менингоэнцефалит) и вирусом гепатита С (см. раздел 4.4). В клинических исследованиях зарегистрированы случаи ПМЛ с летальным исходом у пациентов после прогрессирования заболевания и повторного лечения. Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В, большинство из которых наступало у пациентов, получавших препарат Мабтера в комбинации с цитотоксической химиотерапией. У пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым ХЛЛ частота гепатита В (реактивация вируса гепатита В и первичная инфекция) 3 и 4 степени тяжести в группе R-FC составила 2% по сравнению с 0% в группе FC. При назначении препарата Мабтера по показаниям, не предусмотренным инструкцией по медицинскому применению, у пациентов с ранее диагностированной саркомой Капоши наблюдалось прогрессирование саркомы (большинство пациентов были ВИЧ-положительными).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

В ходе клинических исследований монотерапии препаратом Мабтера в течение 4 недель отклонения гематологических показателей от нормы наблюдались у меньшей части пациентов и имели, как правило, легкий и обратимый характер. Тяжелая (3 и 4 степени тяжести) нейтропения 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 препаратом Мабтера продолжительностью до 2 лет с более высокой частотой по сравнению с группой наблюдения отмечали развитие лейкопении (5% по сравнению с 2%, 3 и 4 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 препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией следующие явления обычно наблюдались чаще, чем при использовании только химиотерапии: лейкопения 3 и 4 степени тяжести (88% по схеме R-CHOP 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 ХЛЛ, ранее не получавших лечение) и панцитопения (3% по схеме R-FC по сравнению с 1% по схеме FC у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечение). Тем не менее, более высокая частота развития нейтропении у пациентов, получавших препарат Мабтера в комбинации с химиотерапией, не ассоциировалась с повышением частоты возникновения инфекционных и паразитарных заболеваний по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. В исследованиях у ранее нелеченых пациентов и пациентов с рецидивирующим или химиоустойчивым ХЛЛ, было установлено, что примерно у 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 истечении 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 препарат Мабтера в комбинации с FC. Различий в частоте возникновения анемии не отмечали. Сообщали о нескольких случаях отсроченной нейтропении, развившихся более чем через четыре недели после последней инфузии препарата Мабтера. В исследовании первой линии терапии ХЛЛ у пациентов с заболеванием в стадии С по классификации Binet отмечали больше нежелательных явлений в группе R-FC по сравнению с группой FC (83% по сравнению с 71% соответственно). Сообщалось о случаях развития тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести в исследованиях у пациентов с рецидивирующим или химиоустойчивым ХЛЛ: у 11% пациентов в группе R-FC по сравнению с 9% пациентов в группе FC.

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

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены у 18.8% пациентов в ходе клинических исследований монотерапии препаратом Мабтера. Наиболее часто встречаются артериальная гипотензия и гипертензия. В единичных случаях во время инфузии наблюдалось нарушение сердечного ритма 3 или 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 препаратом Мабтера. Сердечно-сосудистые нарушения (включая мерцательную аритмию, инфаркт миокарда, левожелудочковую недостаточность, ишемию миокарда) расценивались как серьезные НР, и возникали у 3% пациентов, получавших препарат Мабтера, и у менее 1% пациентов в группе наблюдения. В исследованиях по оценке применения препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией частота нарушений сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести, главным образом суправентрикулярных аритмий (тахикардия, трепетание и 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 препарата Мабтера, либо были связаны с такими предрасполагающими состояниями, как лихорадка, инфекция, острый инфаркт миокарда, или сопутствующими заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Группы R-CHOP и CHOP не различались между собой по частоте других кардиологических нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести, включая сердечную недостаточность, заболевания миокарда и манифестацию ишемической болезни сердца. У пациентов с ХЛЛ общая частота сердечно-сосудистых нарушений 3 и 4 степени тяжести была низкой, как в

первой линии терапии (4% в группе R-FC, 3% в группе FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого ХЛЛ (4% в группе R-FC, 4% в группе FC).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

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

Нарушения со стороны нервной системы

Во время терапии (фаза индукционной терапии по схеме R-CHOP в течение максимум восьми циклов) у четырех пациентов (2%) из группы R-CHOP с сердечно-сосудистыми факторами риска развились тромбоэмболические нарушения мозгового кровообращения в ходе первого цикла терапии. Разница между группами в частоте других тромбоэмболий отсутствовала. Напротив, у трех пациентов (1.5%) из группы CHOP развились нарушения мозгового кровообращения в период последующего наблюдения. У пациентов с ХЛЛ общая частота неврологических нарушений 3 или 4 степени тяжести была низкой как при первой линии терапии (4% в группе R-FC, 4% в группе FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого ХЛЛ (3% в группе R-FC, 3% в группе FC).

У пациентов, получавших препарат Мабтера, наблюдались случаи развития синдрома обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRES)/синдрома обратимой лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRLS). Признаки и симптомы включали нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения, сопровождаемые или 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, артериальная гипертензия, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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

Концентрация IgG

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

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Прочие особые популяции

Монотерапия препаратом Мабтера

Пожилой возраст (65 лет и старше)

Частота и степень тяжести всех НР и НР 3 и 4 степени тяжести не отличается от таковой у более молодых пациентов (младше 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 препаратом Мабтера, 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 препаратом Мабтера

Пожилой возраст (65 лет и старше)

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

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

Резюме профиля безопасности

Проведено многоцентровое открытое рандомизированное исследование LMB химиотерапии с или без препарата Мабтера у детей в возрасте 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.

Все 309 пациентов детского возраста получали препарат Мабтера и были включены в популяцию для оценки безопасности. Пациентам детского возраста, рандомизированным в группу химиотерапии по схеме LMB с препаратом Мабтера или включенным в несравнительную часть исследования, вводили препарат Мабтера в дозе 375 мг/м² площади поверхности тела; пациенты получили в общей сложности шесть в/в инфузий препарата Мабтера (по две во время каждого из двух курсов индукционной терапии и по одной во время каждого из двух курсов консолидационной терапии по схеме LMB).

Профиль безопасности препарата Мабтера у детей в возрасте 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, в целом, соответствовал по типу, природе и степени тяжести известному профилю безопасности у взрослых пациентов с НХЛ и ХЛЛ.

Добавление препарата Мабтера к химиотерапии увеличивало риск развития некоторых нежелательных явлений, таких как инфекции (включая сепсис), в сравнении только с химиотерапией.

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

Ниже представлен опыт применения препарата Мабтера при РА.

Резюме профиля безопасности

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

Профиль безопасности препарата Мабтера у пациентов с РА средней или тяжелой степени тяжести обобщен в разделах ниже. В клинических исследованиях более 3100 пациентов получили, как минимум, один курс терапии и в последующем наблюдались в течение периодов, варьирующих в диапазоне от 6 месяцев до более 5 лет; приблизительно 2400 пациентов получили два или более курсов терапии, и более 1000 пациентов получили 5 или более курсов терапии. Информация по безопасности, полученная при пострегистрационном наблюдении препарата Мабтера, отражает ожидаемый профиль НР, наблюдавшихся в клинических исследованиях препарата (см. раздел 4.4).

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

Табличное резюме нежелательных реакций

НР приведены в таблице 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 ($< 1/10000$);

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», см сноски.

ИР были наиболее часто встречающейся НР при применении препарата Мабтера. Общая частота возникновения ИР в клинических исследованиях составляла 23% при первой инфузии и снижалась при последующих инфузиях. Тяжелые ИР возникали нечасто (0.5% пациентов) и преимущественно наблюдались во время первоначального курса терапии. В дополнение к НР, наблюдавшимся в клинических исследованиях препарата Мабтера при терапии РА, 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 РА, получавших препарат Мабтера

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, дерматомикозы стоп			ИМЛ, реактивация вируса гепатита В	серьезные вирусные инфекции ^{1,2} , энтеровирусный менингоэнцефалит ²
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		нейтропения ³		отсроченная нейтропения ⁴	реакции, напоминающие сывороточную болезнь	
Нарушения со стороны иммунной системы	⁵ ИР (артериальная гипертензия, тошнота, сыпь, пирексия, зуд, крапивница, першение в горле, приливы, артериальная гипотензия, ринит, дрожь, тахикардия, утомляемость, боль в рту и глотке, периферические отеки, эритема)		⁵ ИР (генерализованный отек, бронхоспазм, свистящее дыхание, отек гортани, ангионевротический отек, генерализованный зуд, анафилаксия, анафилактическая реакция)			
Общие нарушения и реакции в месте введения						
Нарушения метаболизма и 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	

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		диспепсия, диарея, гастроэзофагеальный рефлюкс, изъязвление слизистой оболочки полости рта, боль в верхней части живота				
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		алопеция			токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона ⁷	
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		артралгия/костно-мышечная боль, остеоартрит, бурсит				
Лабораторные и инструментальные данные	снижение концентрации иммуноглобулинов M (IgM) ⁶	снижение концентрации иммуноглобулинов G (IgG) ⁶				
¹ См. также пункт «Инфекции» ниже. ² Отмечались в ходе пострегистрационного наблюдения ³ Частота возникновения определена на основании лабораторных данных, полученных в рамках стандартного лабораторного мониторинга в клинических исследованиях. ⁴ Частота возникновения определена на основании пострегистрационных данных. ⁵ Реакции, развившиеся во время или в течение 24 часов после инфузии. См. также «ИР» ниже. ИР могут возникать вследствие гиперчувствительности и/или механизма действия. ⁶ Включая наблюдения, зафиксированные в рамках стандартного лабораторного мониторинга. ⁷ Включая случаи с летальным исходом.						

Повторная терапия

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

Самыми частыми ИР после терапии препаратом Мабтера в клинических исследованиях были ИР (см. таблицу 4). Из 3189 пациентов, получавших терапию препаратом Мабтера, у 1135 (36%) пациентов наблюдалась как минимум одна ИР и у 733 пациентов из 3189 (23%) наблюдались ИР после первого применения препарата Мабтера. Частота возникновения ИР снижалась при последующих инфузиях.

В клинических исследованиях серьезные ИР наблюдались менее чем у 1% (17 из 3189) пациентов. Не выявлено ИР 4 степени тяжести или случаев смерти вследствие их развития в клинических исследованиях. Доля ИР 3 степени тяжести и ИР, приводящих к прекращению терапии, уменьшалась с каждым последующим курсом лечения и, начиная с 3 курса, такие реакции наблюдались редко. Премедикация с помощью в/в введения ГКС значительно снижает частоту и тяжесть ИР (см. разделы 4.2 и 4.4). Сообщалось о развитии тяжелых ИР с летальным исходом в пострегистрационном периоде наблюдения.

В исследовании для оценки безопасности более быстрой инфузии препарата Мабтера у пациентов с РА, пациентам со среднетяжелым и тяжелым РА (активная форма), у которых не наблюдалось серьезных ИР во время или в течение 24 ч после первой инфузии препарата, допускалось проведение в/в инфузии препарата Мабтера в течение 2 часов.

Пациентов, у которых были серьезные ИР на введение биологических препаратов для лечения РА в анамнезе, исключали из исследования. Частота, тип и тяжесть ИР соответствовали описанным ранее. Развития серьезных ИР не наблюдалось.

Инфекции

При терапии препаратом Мабтера общая частота инфекций в клинических исследованиях составила примерно 94 на 100 пациенто-лет. Инфекции были преимущественно легкой и средней 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 препарата Мабтера. Сообщалось о случаях инфекции нижних дыхательных путей (включая пневмонию) в клинических исследованиях, частота возникновения была схожей в группах лечения препаратом Мабтера и в контрольных группах.

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

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

Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов с НХЛ, получавших препарат Мабтера в комбинации с цитотоксической химиотерапией. Поступали очень редкие сообщения о реактивации вируса гепатита В также у пациентов с РА, получавших лечение препаратом Мабтера (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Серьезные реакции со стороны сердца у пациентов, получавших терапию препаратом Мабтера, 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 препарат Мабтера, наблюдались случаи развития PRES/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, артериальная гипертензия, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Нейтропения

При терапии препаратом Мабтера сообщалось о случаях развития нейтропении, преимущественно транзиторной и легкой или средней степени тяжести. Нейтропения может развиваться спустя несколько месяцев после завершения терапии препаратом Мабтера (см. раздел 4.4).

В плацебо-контролируемых периодах клинических исследований частота тяжелой нейтропении составила 0.94% (13 пациентов из 1382) в группе терапии препаратом Мабтера 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 (синдроме Лайелла) и синдроме Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с летальным исходом.

Лабораторные и инструментальные данные

Гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации иммуноглобулинов IgG и IgM ниже нижней границы нормы) наблюдалась у пациентов с РА, получавших терапию препаратом Мабтера. 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 препаратом Мабтера, сообщалось о небольшом числе спонтанных и описанных в литературе случаев гипогаммаглобулиемии, 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 препарата при ГПА (гранулематозе Вегенера) и МПА.

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

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

В клиническом исследовании 1 по применению ритуксимаба при ГПА и МПА 99 взрослых пациентов получали терапию препаратом Мабтера (375 мг/м² площади поверхности тела 1 раз в неделю в течение 4 недель) и ГКС для индукции ремиссии (см. раздел 5.1).

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

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

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

Класс систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	Очень часто	Часто	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии		инфекции мочевыводящих путей, бронхит, опоясывающий герпес, назофарингит	серьезные вирусные инфекции ^{1, 2} , энтеровирусный менингоэнцефалит ¹
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		тромбоцитопения	
Нарушения со стороны иммунной системы		СВЦ	
Нарушения метаболизма и питания		гиперкалиемия	
Психические нарушения	бессонница		
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, тремор		
Нарушения со стороны сосудов	артериальная гипертензия	приливы	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель, одышка, носовое кровотечение,	заложенность носа	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея	диспепсия, запор	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		акне	
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	мышечные спазмы, артралгия, боль в спине	мышечная слабость, костно-мышечная боль, боль в конечностях	
Общие нарушения и реакции в месте введения	периферические отеки		
Лабораторные и инструментальные данные		снижение уровня гемоглобина	
¹ Наблюдались при пострегистрационном применении.			
² См. также пункт «Инфекции» ниже.			

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

В клиническом исследовании 2 тяжелой формы активного ГПА и МПА 57 взрослых пациентов получали лечение препаратом Мабтера для поддержания ремиссии (см. раздел 5.1).

Таблица 6. НР, отмеченные в клиническом исследовании 2 (ритуксимаб n=57) при ГПА и МПА у $\geq 5\%$ взрослых пациентов, которые наблюдались при терапии препаратом Мабтера, с более высокой частотой, чем в группе сравнения, либо в период пострегистрационного наблюдения

Класс систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	Очень часто	Часто	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	бронхит	ринит	серьезные вирусные инфекции ^{1, 2} энтеровирусный менингоэнцефалит ¹
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		одышка	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		диарея	
Общие нарушения и реакции в месте введения		пирексия, гриппоподобное заболевание, периферические отеки	
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	ИР ³		
¹ Наблюдались при пострегистрационном применении. ² См. также пункт «Инфекции» ниже. ³ Подробная информация об ИР приведена в подразделе «Описание отдельных нежелательных реакций».			

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

Наиболее часто сообщалось о таких НР, как ИР и инфекции.

Долгосрочное последующее наблюдение у взрослых пациентов (клиническое исследование 3 при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите)

В долгосрочном наблюдательном исследовании по безопасности 97 взрослых пациентов с ГПА и МПА получали лечение препаратом Мабтера (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 препарата Мабтера для лечения РА, ГПА и МПА, о новых НР не сообщалось.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

ИР в клиническом исследовании 1 индукционной терапии у взрослых пациентов с ГПА и МПА считались любые НР, возникающие в течение 24 ч после инфузии препарата Мабтера, которые

принимались исследователями как связанные с инфузией в рамках популяции для оценки безопасности.

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

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

В клиническом исследовании по изучению ГПА и МПА у пациентов детского возраста сообщалось об ИР преимущественно во время первой инфузии (8 пациентов [32%]), и со временем и количеством инфузий частота возникновения ИР уменьшалась (20% – во время второй инфузии, 12% – во время третьей инфузии и 8% – во время четвертой инфузии). Наиболее частыми симптомами ИР во время индукции ремиссии были: головная боль, сыпь, слизистые выделения из носа, лихорадка (8% для каждого симптома). Наблюдаемые симптомы ИР были аналогичны таковым у взрослых пациентов с ГПА и МПА, получавших препарат Мабтера. Большинство ИР было 1 и 2 степени тяжести, выявлены две несерьезные ИР 3 степени и не сообщалось об ИР 4 и 5 степени тяжести. Одна серьезная ИР 2 степени тяжести (генерализованный отек – разрешился после лечения) сообщалась у 1 пациента (см. раздел 4.4).

Инфекции

В клиническом исследовании 1 при ГПА и МПА общая частота возникновения инфекций на момент оценки первичной конечной точки через 6 месяцев составила приблизительно 237 на 100 пациенто-лет (95%-ный 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 препарата Мабтера составила 25 на 100 пациенто-лет. Среди серьезных инфекций наиболее часто сообщалось о пневмонии (4%) при применении препарата Мабтера.

В клиническом исследовании 2 поддерживающей терапии у взрослых пациентов с ГПА и МПА у 53% пациентов (30 из 57) в группе лечения препаратом Мабтера 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 препаратом Мабтера 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 препарата Мабтера наиболее часто сообщалось о бронхите легкой или средней степени тяжести.

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

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

встречались грипп (2 пациента [8%]) и инфекция нижних дыхательных путей (2 пациента [8%]).

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

Злокачественные новообразования

В клиническом исследовании 1 индукционной терапии у взрослых пациентов с ГПА и МПА частота новых случаев злокачественных заболеваний при применении препарата Мабтера на общую дату закрытия исследования (когда последний пациент завершил период последующего наблюдения) составляла 2.00 на 100 пациенто-лет. На основании стандартизированных отношений заболеваемости такая частота возникновения новых случаев злокачественных заболеваний идентична ранее сообщавшимся данным для популяции с АНЦА-ассоциированным васкулитом (васкулитом, связанным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами).

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

Нарушения со стороны сердца

В клиническом исследовании 1 при ГПА и МПА частота возникновения явлений со стороны сердца на момент оценки первичной конечной точки через 6 месяцев составила приблизительно 273 на 100 пациенто-лет (95%-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 явлениях, как тахикардия (4%) и мерцательная аритмия (3%) (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны нервной системы

Сообщалось о случаях развития PRES/PRLS при лечении аутоиммунных заболеваний. Признаки и симптомы включали нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения с/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, артериальная гипертензия, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Реактивация вируса гепатита В

У пациентов с ГПА и МПА, получавших лечение препаратом Мабтера 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 ГПА и МПА, получавших лечение препаратом Мабтера.

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

В клиническом исследовании 2 поддерживающей терапии у взрослых пациентов с ГПА и МПА не было клинически значимых различий между группами лечения, а также снижением

уровня общего иммуноглобулина, IgG, IgM или IgA на протяжении всего исследования.

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

Нейтропения

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

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Дети

25 пациентов детского возраста с тяжелой активной формой ГПА и МПА принимали участие в открытом несравнительном исследовании. Общий период исследования представлен фазой 6-месячной индукции ремиссии с минимальным периодом последующего наблюдения в течение 18 месяцев и до 4.5 лет суммарно. В течение долгосрочного наблюдения препарат Мабтера применялся на усмотрение лечащего врача (17 из 25 пациентов получали дополнительное лечение препаратом Мабтера). Сопутствующее применение другой иммуносупрессивной терапии было разрешено (см. раздел 5.1).

К нежелательным явлениям относили все нежелательные явления, которые наблюдались при применении препарата Мабтера 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), ИР (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).

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

Профиль безопасности препарата Мабтера при применении у пациентов детского возраста с ГПА и МПА соответствует по типу, характеру и степени тяжести хорошо изученному профилю безопасности препарата при применении у взрослых пациентов с аутоиммунными заболеваниями по одобренным показаниям, включая ГПА и МПА.

Ниже представлен опыт применения препарата при пузырчатке обыкновенной.

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Мабтера при терапии пузырчатки обыкновенной основан на данных, полученных в результате 2 клинических исследований и в период пострегистрационного наблюдения.

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

Профиль безопасности препарата Мабтера в комбинации с кратковременной низкодозированной терапией ГКС для лечения пациентов с пузырчаткой обыкновенной изучался в рандомизированном, контролируемом, многоцентровом, открытом исследовании 3 фазы, в котором принимали участие 38 пациентов с пузырчаткой обыкновенной, рандомизированных в группу лечения препаратом Мабтера (клиническое исследование 1 пузырчатки обыкновенной). Пациенты, рандомизированные в группу лечения препаратом Мабтера, получали препарат в дозе 1000 мг в/в в день 1 курса и повторно в дозе 1000 мг в день 15 курса. Поддерживающие дозы 500 мг препарата Мабтера вводились в/в на 12-й и 18-й месяцы. Пациенты могли получать препарат Мабтера 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 препарата Мабтера по сравнению с микофенолатом мофетилом (ММФ) при применении у пациентов с активной формой пузырчатки обыкновенной средней или тяжелой степени тяжести, требующей перорального введения ГКС. 67 пациентов с пузырчаткой обыкновенной получали лечение препаратом Мабтера, начиная с в/в инфузии в дозе 1000 мг в день 1 курса и последующей в/в инфузии в дозе 1000 мг в день 15 курса, введение повторяли на 24 и 26 неделях, вплоть до 52 недели (см. раздел 5.1).

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Клинические исследования пузырчатки обыкновенной 1 и 2 или пострегистрационное наблюдение

В таблице 7 приведены НР с категорией частоты «часто» или «очень часто», которые наблюдались при применении препарата Мабтера у пациентов с пузырчаткой обыкновенной в клинических исследованиях пузырчатки обыкновенной 1 и 2. В клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1 НР были определены как нежелательные явления, которые наблюдались с частотой $\geq 5\%$ при применении препарата Мабтера 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 ИР в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1. В клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 2 НР были определены как нежелательные явления, которые наблюдались при применении препарата Мабтера с частотой $\geq 5\%$, и считавшиеся связанными с лечением.

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

Таблица 7. НР, отмеченные в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1 (до 24 месяцев терапии) и в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 2 (до 52 недели терапии), либо в период пострегистрационного наблюдения

Класс систем органов медицинского словаря для нормативно- правовой деятельности MedDRA	Очень часто	Часто	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	инфекции верхних дыхательных путей	инфекция, вызванная вирусом герпеса, опоясывающий герпес, герпес полости рта, конъюнктивит, назофарингит, кандидоз ротовой полости, инфекции мочевыводящих путей	серьезные вирусные инфекции ^{1, 2} , энтеровирусный менингоэнцефалит ¹
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		папиллома кожи	
Психические нарушения	хроническое депрессивное расстройство	большое депрессивное расстройство, раздражительность	
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	головокружение	
Нарушения со стороны сердца		тахикардия	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		боль в верхней части живота	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	алопеция	зуд, крапивница, нарушение со стороны кожи	
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		мышечно-скелетная боль, артралгия, боль в спине	
Общие нарушения и реакции в месте введения		утомляемость, астения, пирексия	
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	ИР ³		

¹ Наблюдались при пострегистрационном применении.

² См. также пункт «Инфекции» ниже.

³ К ИР в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1 отнесли симптомы, собранные на плановом визите после каждой инфузии, и НР, произошедшие в день проведения инфузии или на следующий день. Наиболее часто встречались следующие симптомы/предпочтительные термины ИР в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1: головная боль, озноб, артериальная гипертензия, тошнота, астения и боль.

Наиболее часто встречались следующие симптомы/предпочтительные термины ИР в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 2: одышка, эритема, повышенное потоотделение, покраснение/приливы, гипотензия/артериальная гипотензия и сыпь/зудящая сыпь.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

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

В клиническом исследовании 2 у пациентов с пузырчаткой обыкновенной ИР возникали преимущественно во время первой инфузии, и частота возникновения ИР снижалась с последующими инфузиями: 17.9%, 4.5%, 3% и 3% пациентов отмечали ИР во время первой, второй, третьей и четвертой инфузии, соответственно. У 11 из 15 пациентов, у которых наблюдалась как минимум одна ИР, которые были 1 или 2 степени тяжести. У 4 из 15 пациентов наблюдались ИР ≥ 3 степени тяжести, которые привели к отмене терапии препаратом Мабтера. У 3 из 4 пациентов отмечались тяжелые (жизнеугрожающие) ИР, которые развивались во время первой (2 пациента) или второй (1 пациент) инфузии, и купировались симптоматической терапией.

Инфекции

В клиническом исследовании 1 у пациентов с пузырчаткой обыкновенной у 14 (37%) пациентов в группе лечения препаратом Мабтера 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 препаратом Мабтера были простой герпес и опоясывающий герпес, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, грибковые инфекции и конъюнктивит. У 3 пациентов (8%) в группе лечения препаратом Мабтера 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 препаратом Мабтера сообщалось о развитии инфекций. Наиболее частыми инфекциями в группе лечения препаратом Мабтера были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, кандидоз ротовой полости и инфекции мочевыводящих путей. У 6 пациентов (9%) в группе лечения препаратом Мабтера сообщалось о серьезных инфекциях.

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

Лабораторные и инструментальные данные

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

В клиническом исследовании 2 пузырчатки обыкновенной наблюдалось снижение концентрации IgG и IgM ниже нижней границы нормы, однако, риск увеличения частоты

серьезных инфекций у пациентов с длительными низкими концентрациями IgG и IgM не доказан.

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.

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5
тел. +374 (10) 20 05 05; +374 (60) 83 00 73
e-mail: info@ampra.am
www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а
тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29
e-mail: rcpl@rceth.by
www.rceth.by

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики
720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25
тел. 0 800 800 26 26 «горячая линия»; +996 (312) 21 92 89
e-mail: dlsmi@pharm.kg
www.pharm.kg

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
тел. 8 (800) 550 99 03
e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях опыт применения препарата Мабтера в лекарственной форме для внутривенного введения в более высоких дозах, чем одобренные к применению, ограничен. Максимальная в/в доза 5000 мг (2250 мг/м²) назначалась пациентам с ХЛЛ, дополнительных данных по безопасности не получено.

В случае передозировки необходимо незамедлительно прервать инфузию и тщательно наблюдать за состоянием пациента.

В пострегистрационном периоде зарегистрировано пять случаев передозировки препарата Мабтера. В трех случаях не было зарегистрировано нежелательных явлений. Двумя зарегистрированными нежелательными явлениями были гриппоподобные симптомы при

применении дозы ритуксимаба 1.8 г и дыхательная недостаточность с летальным исходом при приеме дозы ритуксимаба 2 г.

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

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

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

Антихимерные антитела выявлены у 1.1% (4/356) обследованных пациентов с НХЛ. Антимышинные антитела у 67 обследованных пациентов не выявлены.

Клиническая эффективность и безопасность

Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная лимфома

Препарат Мабтера, предназначенный для монотерапии

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

В опорном исследовании 166 пациентов с рецидивирующей или химиоустойчивой В-клеточной НХЛ низкой степени злокачественности или ФЛ получали препарат Мабтера в дозе 375 мг/м^2 посредством в/в инфузии один раз в неделю в количестве четырех доз. Частота общего ответа (ЧОО) в популяции в соответствии с назначенным лечением (ИТТ) составила 48% (95%-ный ДИ: 41–56%), частота полного ответа (ПО) – 6%, а частота частичного ответа (ЧО) – 42%. Прогнозируемая медиана времени до прогрессирования (ВДП) у пациентов с ответом составила 13.0 месяца.

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

Отмечалась статистически значимая корреляция между частотой ответа и поражением костного мозга. Ответ на лечение зарегистрировали у 40% пациентов с поражением костного мозга по сравнению с 59% пациентов без поражения костного мозга ($p=0.0186$). Этот факт не был подтвержден в анализе методом пошаговой логистической регрессии, в котором следующие факторы были идентифицированы как прогностические факторы: гистологический тип, положительный статус bcl-2 на исходном уровне (ИУ), резистентность к последней химиотерапии и массивное поражение лимфоузлов.

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

В многоцентровом несравнительном исследовании 37 пациентов с рецидивирующей или химиоустойчивой В-клеточной НХЛ низкой степени злокачественности или ФЛ получали препарат Мабтера в дозе 375 мг/м^2 посредством в/в инфузии один раз в неделю в количестве восьми доз. ЧОО составила 57% (95%-ный ДИ: 41–73%; ПО – 14%, ЧО – 43%) с прогнозируемой медианой ВДП для пациентов с ответом на терапию, равной 19.4 месяца (диапазон: 5.3–38.9 месяца).

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

В объединенных данных трех исследований 39 пациентов с рецидивирующей или химиоустойчивой В-клеточной НХЛ низкой степени злокачественности или ФЛ с массивным поражением лимфатических узлов (один участок поражения диаметром $\geq 10 \text{ см}$), получали препарат Мабтера в дозе 375 мг/м^2 в виде в/в инфузии один раз в неделю в количестве четырех доз. ЧОО составляла 36% (95%-ный ДИ: 21–51%; ПО – 3%, ЧО – 33%), прогнозируемая медиана ВДП у пациентов с ответом на терапию составляла 9.6 месяца (диапазон: 4.5–26.8 месяца).

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

В многоцентровом несравнительном исследовании 58 пациентов с рецидивирующей или химиоустойчивой В-клеточной НХЛ низкой степени злокачественности или ФЛ, у которых был достигнут объективный клинический ответ на предыдущий курс терапии препаратом Мабтера, повторно получали препарат Мабтера в дозе 375 мг/м^2 посредством в/в инфузии один раз в неделю в количестве четырех доз. Три пациента прошли два курса терапии

препаратом Мабтера до включения в исследование, и, следовательно, проходили третий курс в рамках исследования. Два пациента получали повторную терапию дважды в исследовании. Для 60 повторных курсов терапии в исследовании ЧОО составила 38% (95%-ный ДИ: 26–51%, ПО – 10%, ЧО – 28%) с прогнозируемой медианой ВДП для пациентов с ответом на лечение, равной 17.8 месяца (диапазон: 5.4–26.6 месяца). Этот показатель выше по сравнению с ВДП, достигнутой после предыдущего курса терапии препаратом Мабтера (12.4 месяца).

Препарат Мабтера в комбинации с химиотерапией

1. Начальная терапия

В открытом рандомизированном исследовании в общей сложности 322 ранее не получавших лечение пациента с ФЛ были рандомизированы для получения либо химиотерапии CVP (циклофосфамид – 750 мг/м², винкристин – от 1.4 мг/м² до максимум 2 мг в день 1 и преднизолон – 40 мг/м²/сутки в день 1–5) один раз в 3 недели в течение 8 циклов, либо препарата Мабтера в дозе 375 мг/м² в комбинации с CVP (R-CVP). Препарат Мабтера вводили в первый день каждого цикла терапии. В общей сложности 321 пациент (162 – R-CVP, 159 – CVP) получил терапию и был включен в анализы эффективности.

Медиана последующего наблюдения составила 53 месяца. Терапия R-CVP характеризовалась значимым преимуществом перед терапией CVP по первичной конечной точке – время до констатации неэффективности терапии (27 месяцев по сравнению с 6.6 месяца, $p<0.0001$, логранговый критерий). Доля пациентов с ответом на терапию со стороны опухоли (ПО, нПО (неподтвержденный полный ответ), ЧО) была значимо выше ($p<0.0001$, критерий хи-квадрат) в группе R-CVP (80.9%), чем в группе CVP (57.2%). Терапия R-CVP значимо увеличивала ВДП или смерти по сравнению с CVP: 33.6 месяца и 14.7 месяца соответственно ($p<0.0001$, логранговый критерий). Медиана длительности ответа составила 37.7 месяца в группе R-CVP и 13.5 месяца в группе CVP ($p<0.0001$, логранговый критерий). Различия между группами терапии в отношении общей выживаемости (ОВ) демонстрировали значимое клиническое преимущество ($p=0.029$, логранговый критерий со стратификацией по центрам): показатели выживаемости через 53 месяца составили 80.9% у пациентов в группе R-CVP и 71.1% у пациентов в группе CVP.

Результаты трех других рандомизированных исследований с применением препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией, отличной от CVP (CHOP, MCP, CHVP/интерферон- α), также демонстрировали значимые улучшения с точки зрения частоты ответа, зависящих от времени параметров, а также ОВ. Ключевые результаты всех четырех исследований представлены в таблице 8 далее.

Таблица 8. Краткий обзор ключевых результатов четырех рандомизированных исследований II фазы, в рамках которых оценивали эффективность препарата Мабтера в комбинации с различными режимами химиотерапии при ФЛ

Исследование	Терапия, n	Медиана а последу ющего наблюдения, месяцы	ЧОО,%	ПО, %	Медиана ВДНТ/ВБП/Б СВ, мес.	ДВ, %
M39021	CVP, 159	53	57	10	Медиана ВДП:	53 месяца
	R-CVP, 162		81	41	14.7	71.1
					33.6	80.9

						(последовательность 0010)	
						p<0.0001	p=0.029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Медиана	18 месяцев	
					ВДНТ: 2.6	90	
					года	95	
					Не достигнута	p=0.016	
						p<0.001	
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Медиана ВБП:	48 месяцев	
					28.8	74	
					Не достигнута	87	
					p<0.0001	p=0.0096	
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Медиана БСВ:	42 месяца	
					36	84	
					Не достигнута	91	
					p<0.0001	p=0.029	
Сокращения: ВБП = выживаемость без прогрессирования, ВДНТ = время до констатации неэффективности терапии, показатели ДВ = доля выживших на момент анализа, БСВ = бессобытийная выживаемость							

2. Поддерживающая терапия препаратом Мабтера.

- Ранее нелеченная фолликулярная неходжкинская лимфома

В международном многоцентровом открытом проспективном исследовании III фазы 1193 пациента с ранее нелеченной прогрессирующей ФЛ получали индукционную терапию R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) или R-FCM (n=44) (по выбору исследователя). В общей сложности у 1078 пациентов наблюдался ответ на индукционную терапию, 1018 из них были рандомизированы в группы поддерживающей терапии препаратом Мабтера (n=505) или наблюдения (n=513). Две группы терапии были хорошо сбалансированы в отношении исходных характеристик пациентов и статуса заболевания. Поддерживающая терапия препаратом Мабтера включала однократную в/в инфузию препарата Мабтера в дозе 375 мг/м² площади поверхности тела один раз в 2 месяца до прогрессирования заболевания или в течение максимального периода в два года.

Предусмотренный первичный анализ проводили по истечении медианы времени наблюдения – 25 месяцев после рандомизации. Поддерживающая терапия препаратом Мабтера обеспечивала клинически и статистически значимое улучшение по первичной конечной точке – ВБП по оценке исследователя – по сравнению с наблюдением у пациентов с ранее нелеченной фолликулярной НХЛ (см. таблицу 9 далее). Такое улучшение ВБП было подтверждено независимым наблюдательным комитетом (ННК).

Значимая польза от поддерживающей терапии препаратом Мабтера также наблюдалась по вторичным конечным точкам – БСВ, времени до следующей терапии лимфомы (ВДСТЛ), времени до следующей химиотерапии (ВДСХТ) и ЧОО (см. таблицу 9 далее).

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

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

	Первичный анализ (медиана последующего наблюдения: 25 месяцев)		Заключительный анализ (медиана последующего наблюдения: 9.0 лет)	
	Наблюдение N=513	Мабтера N=505	Наблюдение N=513	Мабтера N=505
Первичная эффективность ВБП(медиана) Значение р логарифмического рангового критерия Отношение рисков (ОР) (95%-ный ДИ) Снижение риска	НД	НД <0.0001 0.50 (0.39; 0.64) 50%	4.06 года 10.49 года <0.0001 0.61 (0.52; 0.73) 39%	
Вторичная оценка эффективности ОВ (медиана) Значение р логарифмического рангового критерия ОР (95%-ный ДИ) Снижение риска	НД	НД 0.7246 0.89 (0.45; 1.74) 11%	НД НД 0.7953 1.04 (0.77; 1.40) -6%	
БСВЬ (медиана) Значение р логарифмического рангового критерия ОР (95%-ный ДИ) Снижение риска	38 месяцев	НД <0.0001 0.54 (0.43; 0.69) 46%	4.04 года 9.25 года <0.0001 0.64 (0.54; 0.76) 36%	
ВДСТЛ (медиана) Значение р логарифмического рангового критерия ОР (95%-ный ДИ) Снижение риска	НД	НД 0.0003 0.61 (0.46; 0.80) 39%	6.11 года НД < 0.0001 0.66 (0.55; 0.78) 34%	
ВДСХТ (медиана) Значение р логарифмического рангового критерия ОР (95%-ный ДИ) Снижение риска	НД	НД 0.0011 0.60 (0.44; 0.82) 40%	9.32 года НД 0.0004 0.71 (0.59; 0.86) 39%	
ЧОО*	55%	74%	61%	79%

значение p (критерий хи-квадрат)	<0.0001		(последовательность 0010) <0.0001	
отношение шансов (95%-ный ДИ)	2.33 (1.73; 3.15)		2.43 (1.84; 3.22)	
Частота полного ответа (ПО/нПО)*	48%	67%	53%	72%
значение p (критерий хи-квадрат)	<0.0001		<0.0001	
отношение шансов (95%-ный ДИ)	2.21 (1.65; 2.94)		2.34 (1.80; 3.03)	
* по завершении поддерживающей терапии/наблюдения; результаты итогового анализа, исходя из медианы последующего наблюдения в 73 месяца. Сокращения: НД = не достигнуто на момент блокировки клинической базы данных, ВДСХТ = время до следующей химиотерапии; ВДСТЛ = время до следующей терапии лимфомы;				

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

- Рецидивирующая/рефрактерная фолликулярная неходжкинская лимфома

В международном многоцентровом проспективном открытом исследовании III фазы 465 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной НХЛ были рандомизированы на первом этапе для получения индукционной терапии СНОР (n=231) или препаратами Мабтера для внутривенного введения + СНОР (n=234). Две группы терапии были хорошо сбалансированы в отношении исходных характеристик пациентов и статуса заболевания. В общей сложности 334 пациента, достигших полной или частичной ремиссии после индукционной терапии, были рандомизированы на втором этапе для получения поддерживающей терапии препаратом Мабтера (n=167) или наблюдения (n=167). Поддерживающая терапия препаратом Мабтера включала однократную в/в инфузию препарата Мабтера в дозе 375 мг/м² площади поверхности тела один раз в 3 месяца до прогрессирования заболевания или в течение максимального периода в два года.

В итоговый анализ эффективности были включены все пациенты, рандомизированные в обеих частях исследования. По истечении медианы времени наблюдения в 31 месяц у пациентов, рандомизированных в индукционную фазу лечения, терапия R-CHOP значительно улучшала исход у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной НХЛ по сравнению с терапией СНОР (см. таблицу 10 далее).

Таблица 10. Индукционная фаза: обзор результатов оценки эффективности для СНОР по сравнению с R-CHOP (медиана времени наблюдения: 31 месяц)

	СНОР	R-CHOP	Значение p	Снижение риска ¹⁾
Первичная эффективность				
ЧОО ²⁾	74%	87%	0.0003	Н/У
ПО ²⁾	16%	29%	0.0005	Н/У
ЧО ²⁾	58%	58%	0.9449	Н/У

Вторичная оценка эффективности				
ОВ (медиана)	НД	НД	0.0508	32%
ВБП (медиана)	19.4 мес.	33.2 мес.	0.0001	38%
¹⁾ Показатели были рассчитаны по отношениям рисков ²⁾ Последний ответ на терапию со стороны опухоли по оценке исследователя. «Первичным» статистическим критерием «ответа» был критерий тенденции ПО по сравнению с ЧО по сравнению с отсутствием ответа (p<0.0001) Сокращения: Н/У = не установлено; НД = не достигнуто; мес. = месяцы.				

У пациентов, рандомизированных в фазу поддерживающей терапии в рамках исследования, медиана времени наблюдения составила 28 месяцев с момента рандомизации в группу поддерживающей терапии. При поддерживающей терапии препаратом Мабтера наблюдалось клинически и статистически значимое улучшение по первичной конечной точке, ВБП (*время от рандомизации в группу поддерживающей терапии до рецидива, прогрессирования заболевания или смерти*) по сравнению с только наблюдением (логранговый критерий $p<0.0001$). Медиана ВБП составила 42.2 месяца в группе поддерживающей терапии препаратом Мабтера по сравнению с 14.3 месяца в группе наблюдения. По данным регрессионного анализа Кокса риск прогрессирования заболевания или смерти был снижен на 61% при проведении поддерживающей терапии препаратом Мабтера по сравнению с наблюдением (95%-ный ДИ: 45–72%). По оценкам Каплана-Мейера, частота случаев без прогрессирования через 12 месяцев составила 78% в группе поддерживающей терапии препаратом Мабтера по сравнению с 57% в группе наблюдения. Результаты анализа ОВ подтвердили значимое преимущество поддерживающей терапии препаратом Мабтера над наблюдением ($p=0.0039$, логранговый критерий). Поддерживающая терапия препаратом Мабтера снижала риск смерти на 56% (95%-ный ДИ: 22–75%).

Медиана времени до начала нового курса лечения лимфомы была значимо больше при проведении поддерживающей терапии препаратом Мабтера, чем при наблюдении (38.8 месяца по сравнению с 20.1 месяца, $p<0.0001$ логранговый критерий). Риск начала нового лечения снизился на 50% (95%-ный ДИ: 30–64%). У пациентов, достигших ПО/нПО в качестве лучшего ответа во время индукционной терапии, поддерживающая терапия препаратом Мабтера значимо увеличила медиану выживаемости без признаков заболевания (ВБПЗ) по сравнению с группой наблюдения (53.7 по сравнению с 16.5 месяца, $p=0.0003$, логранговый критерий) (см. таблицу 11 далее). Риск рецидива у лиц с ПО снизился на 67% (95%-ный ДИ: 39–82%).

Таблица 11. Фаза поддерживающей терапии: обзор результатов оценки эффективности препаратом Мабтера по сравнению с наблюдением (медиана времени наблюдения: 28 месяцев)

Показатель эффективности	Рассчитанная методом Каплана-Мейера медиана времени до явления (месяцы)			Снижение риска
	Наблюдение (n=167)	Мабтера (n=167)	Логранговое значение p	
ВБП	14.3	42.2	<0.0001	61%
ОВ	НД	НД	0.0039	56%

Время до новой терапии лимфомы	20.1	38.8	<0.0001	50%
ВБПЗ ^а	16.5	53.7	0.0003	67%
<i>Анализ в подгруппах</i>				
<u>ВБП</u>				
СНОР	11.6	37.5	<0.0001	71%
R-СНОР	22.1	51.9	0.0071	46%
ПО	14.3	52.8	0.0008	64%
ЧО	14.3	37.8	<0.0001	54%
<u>ОВ</u>				
СНОР	НД	НД	0.0348	55%
R-СНОР	НД	НД	0.0482	56%
^а : применимо только у пациентов, достигших ПО				

Польза поддерживающей терапии препаратом Мабтера была подтверждена во всех проанализированных подгруппах независимо от режима индукционной терапии (СНОР или R-СНОР) и качества ответа на индукционную терапию (ПО или ЧО) (см. таблицу 11). Поддерживающая терапия препаратом Мабтера значительно увеличила медиану ВБП у пациентов с ответом на индукционную терапию СНОР (медиана ВБП: 37.5 месяца по сравнению с 11.6 месяца в группе СНОР, $p < 0.0001$), а также у пациентов с ответом на индукционную терапию R-СНОР (медиана ВБП: 51.9 месяца по сравнению с 22.1 месяца в группе СНОР, $p = 0.0071$). Поддерживающая терапия препаратом Мабтера также обеспечила клинически значимое преимущество с точки зрения ОВ как у пациентов с ответом на терапию СНОР, так и у пациентов с ответом на терапию R-СНОР в индукционной фазе исследования.

Поддерживающая терапия препаратом Мабтера обеспечивала стабильный положительный эффект во всех исследованных подгруппах: по полу, возрасту (≤ 60 лет, > 60 лет), стадии (III, IV), общему состоянию по шкале ВОЗ (0 по сравнению с > 0), В-симптомам (отсутствуют, присутствуют), поражению костного мозга (нет или есть), Международному прогностическому индексу (PI) (0–2 по сравнению с 3–5), индексу FLPI (0–1 по сравнению с 2 по сравнению с 3–5), количеству участков вне узлов (0–1 по сравнению с > 1), количеству пораженных лимфатических узлов (< 5 по сравнению с ≥ 5), количеству схем предшествующей терапии (1 по сравнению с 2), лучшему ответу на предшествующую терапию (ПО/ЧО по сравнению с отсутствием изменений/прогрессированием заболевания), уровню гемоглобина (< 12 г/дл по сравнению с ≥ 12 г/дл), уровню β_2 -микроглобулина (< 3 мг/л по сравнению с ≥ 3 мг/л), активности ЛДГ (повышенная, не повышенная), за исключением небольшой подгруппы пациентов с массивным поражением лимфатических узлов.

- Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома у взрослых пациентов

В рандомизированном открытом исследовании всего 399 ранее не получавших лечение пациентов пожилого возраста (60–80 лет) с диффузной В-крупноклеточной лимфомой получали стандартную химиотерапию СНОР (циклофосфамид 750 мг/м², доксорубин 50 мг/м², винкристин 1.4 мг/м², максимум 2 мг в день 1 и преднизолон 40 мг/м²/сутки в дни 1–5) один раз в 3 недели в течение восьми циклов или препаратом Мабтера в дозе 375 мг/м² + СНОР. Препарат Мабтера применяли в первый день цикла терапии.

В итоговый анализ эффективности включали всех рандомизированных пациентов (197 – СНОР, 202 – R-СНОР), медиана продолжительности последующего наблюдения составляла

приблизительно 31 месяц. Две группы терапии были хорошо сбалансированы в отношении исходных характеристик пациентов и статуса заболевания. Результаты окончательного анализа подтвердили, что терапия R-СНОР значительно увеличила продолжительность БСВ (*первичный показатель оценки эффективности, для которого событиями были смерть, рецидив или прогрессирование лимфомы или начало нового лечения лимфомы*) ($p=0.0001$). Рассчитанная методом Каплана-Мейера медиана продолжительности БСВ составила 35 месяцев в группе R-СНОР по сравнению с 13 месяцами в группе СНОР, что соответствует снижению риска на 41%. Через 24 месяца расчетные показатели ОВ составляли 68.2% в группе R-СНОР по сравнению с 57.4% в группе СНОР. Последующий анализ продолжительности ОВ, проводившийся с медианой продолжительности последующего наблюдения, равной 60 месяцам, подтвердил преимущество терапии R-СНОР над терапией СНОР ($p=0.0071$), что соответствует снижению риска на 32%.

Анализ всех вторичных показателей (ЧО, ВБП, ВБПЗ, длительность ответа) подтвердил терапевтический эффект от терапии R-СНОР по сравнению с терапией СНОР. Частота полного ответа после цикла 8 составила 76.2% в группе R-СНОР и 62.4% в группе СНОР ($p=0.0028$). Риск прогрессирования заболевания снижался на 46%, а риск рецидива – на 51%.

Во всех подгруппах пациентов (по полу, возрасту, скорректированному по возрасту индексу IPI, стадии по классификации Анн-Арбор, статусу по шкале ECOG, уровню $\beta 2$ -микроглобулина, активности ЛДГ, уровню альбумина, В-симптомам, массивному поражению лимфатических узлов, участкам вне узлов, поражению костного мозга), ОР для БСВ и ОВ (R-СНОР по сравнению с СНОР) составило менее 0.83 и 0.95, соответственно. При терапии R-СНОР наблюдалось улучшение исходов, как у пациентов с высокими рисками, так и у пациентов с низкими рисками согласно IPI, скорректированному по возрасту.

- Ранее нелеченный и рецидивирующий/рефрактерный хронический лимфолейкоз

В двух открытых рандомизированных исследованиях в общей сложности 817 ранее не получавших лечение пациентов и 552 пациента с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ были рандомизированы в группы химиотерапии FC (флударабин 25 мг/м², циклофосфамид 250 мг/м², дни 1–3) один раз в 4 недели в течение 6 циклов или препаратом Мабтера в комбинации с режимом FC. Препарат Мабтера применяли в дозе 375 мг/м² в первом цикле за один день до химиотерапии и в дозе 500 мг/м² в день 1 каждого последующего цикла терапии. Эффективность проанализировали в общей сложности у 810 пациентов (403 – R-FC, 407 – FC) в исследовании терапии первой линии (см. таблицу 12 и таблицу 13 далее) и у 552 пациентов (276 – R-FC, 276 – FC) в исследовании лечения рецидивирующего/рефрактерного заболевания (см. таблицу 14).

В исследовании терапии первой линии после медианы времени наблюдения продолжительностью 20.7 месяца медиана ВБП (первичная конечная точка) составила 40 месяцев в группе R-FC и 32 месяца в группе FC ($p<0.0001$, логранговый критерий) (см. таблицу 12). Анализ ОВ продемонстрировал увеличение выживаемости в пользу группы R-FC ($p=0.0427$, логранговый критерий). Эти результаты подтвердил более длительный период наблюдения: после медианы времени наблюдения в 48.1 месяца медиана ВБП составила 55 месяцев в группе R-FC и 33 месяца в группе FC ($p<0.0001$, логранговый критерий); результаты анализа ОВ продолжали демонстрировать значимое преимущество терапии R-FC по сравнению с химиотерапией только FC ($p=0.0319$, логранговый критерий). Преимущество с точки зрения ВБП стабильно наблюдали в большинстве подгрупп пациентов, проанализированных в соответствии с риском заболевания в начале исследования (т.е. стадии А-С по Бине), оно было подтверждено более длительным периодом наблюдения (см. таблицу 13).

Таблица 12. Терапия первой линии при ХЛЛ – обзор результатов оценки эффективности препарата Мабтера плюс FC по сравнению с монотерапией FC (медиана времени наблюдения – 20.7 месяца)

Показатель эффективности	Рассчитанная методом Каплана-Мейера медиана времени до явления (месяцы)			Отношение рисков
	FC (n=407)	R-FC (n=403)	Логранговое значение p	
ВБП	32.2 (32.8)***	39.8 (55.3)***	<0.0001 (<0.0001)***	0.56 (0.55)***
ОВ	НД (НД)***	НД (НД)***	0.0427 (0.0319)***	0.64 (0.73)***
БСВ	31.1 (31.3)***	39.8 (51.8)***	<0.0001 (<0.0001)***	0.55 (0.56)***
Частота ответа (ПО, нЧО или ЧО)	72.7%	86.1%	<0.0001	н/п
Частота ПО	17.2%	36.0%	<0.0001	н/п
Длительность ответа*	34.7 (36.2)***	40.2 (57.3)***	0.0040 (<0.0001)***	0.61 (0.56)***
ВБПЗ**	НД (48.9)***	НД (60.3)***	0.7882 (0.0520)***	0.93 (0.69)***
Время до новой терапии ХЛЛ	НД (47.2)***	НД (69.7)***	0.0052 (<0.0001)***	0.65 (0.58)***
Частоту ответа и частоту ПО анализировали с применением критерия хи-квадрат. *** Значения в скобках соответствуют медиане времени наблюдения в 48.1 месяца (ITT популяция: 409 - FC, 408 - R-FC). Сокращения: н/п = неприменимо. *: применимо только к пациентам с ПО, нЧО или ЧО в качестве ответа по завершении лечения; **: применимо только к пациентам с ПО в качестве ответа по завершении лечения.				

Таблица 13. Отношения рисков для ВБП согласно стадии по классификации Бине (ITT) (медиана времени наблюдения – 20.7 месяца)

ВБП	Число пациентов		ОР (95%-ный ДИ)	Значение p логарифмического рангового критерия
	FC	R-FC		
Стадия А по Бине	22 (22)*	18 (18)*	0.13 (0.03; 0.61) (0.39 (0.15; 0.98))*	0.0025 (0.0370)*
Стадия В по Бине	257 (259)*	259 (263)*	0.45 (0.32; 0.63) (0.52 (0.41; 0.66))*	<0.0001 (<0.0001)*
Стадия С по Бине	126 (126)*	125 (126)*	0.88 (0.58; 1.33) (0.68 (0.49; 0.95))*	0.5341 (0.0215)*
Сокращения: ДИ = доверительный интервал *Значения соответствуют медиане времени наблюдения в 48.1 месяца (ITT популяция: 409 – FC, 408 – R-FC).				

В исследовании при рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ медиана ВБП (первичная конечная точка) составляла 30.6 месяца в группе R-FC и 20.6 месяца в группе FC (p=0.0002, логранговый критерий). Преимущество в отношении ВБП наблюдалось почти во всех подгруппах пациентов, проанализированных с учетом риска заболевания в начале исследования. Отметим небольшое и не значимое улучшение с точки зрения ОВ в группе

R-FC по сравнению с группой FC.

Таблица 14. Терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфолейкоза – обзор результатов оценки эффективности препарата Мабтера плюс FC по сравнению с монотерапией FC (медиана времени наблюдения – 25.3 месяца)

Показатель эффективности	Рассчитанная методом Каплана-Мейера медиана времени до явления (месяцы)			Снижение риска
	FC (n=276)	R-FC (n=276)	Логранговое значение p	
ВБП	20.6	30.6	0.0002	35%
ОВ	51.9	НД	0.2874	17%
ББСВ	19.3	28.7	0.0002	36%
Частота ответа (ПО, нЧО или ЧО)	58.0%	69.9%	0.0034	н/п
Частота ПО	13.0%	24.3%	0.0007	н/п
Длительность ответа*	27.6	39.6	0.0252	31%
ВБПЗ**	42.2	39.6	0.8842	-6%
Время до новой терапии ХЛЛ	34.2	НД	0.0024	35%
<i>Частоту ответа и частоту ПО анализировали с применением критерия хи-квадрат.</i> * применимо только к пациентам с ПО, нЧО или ЧО в качестве наилучшего общего ответа ** применимо только к пациентам с ПО в качестве наилучшего общего ответа				

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

Пациенты детского возраста

Многоцентровое, открытое, рандомизированное исследование химиотерапии только по схеме LMB (ГКС, винкристин, циклофосфамид, высокие дозы MT, цитарабин, доксорубин, этопозид и интратекальная терапия тремя лекарственными препаратами [MT/цитарабин/ГКС]) или в комбинации с препаратом Мабтера проводили у ранее нелеченных пациентов детского возраста с распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта/лейкозом Беркитта (зрелый В-клеточный острый лейкоз) или Беркиттоподобной лимфомой. Распространенное заболевание определяется как III стадия с повышенным уровнем ЛДГ («В-высокая»), [активность ЛДГ более чем в два раза превышает установленный верхний предел нормальных значений для взрослых ($>N \times 2$)] или IV стадия или лейкоз Беркитта (зрелый В-клеточный острый лейкоз). Пациенты были рандомизированы для получения химиотерапии LMB или шести в/в инфузий препарата Мабтера в дозе 375 мг/м² площади поверхности тела в комбинации с химиотерапией LMB (по две во время каждого из двух курсов индукционной терапии и по одной во время каждого из двух курсов консолидационной терапии) согласно схеме лечения LMB. В общей сложности в анализ эффективности были включены 328 рандомизированных пациентов, из которых один пациент в возрасте до 3 лет получал препарат Мабтера в комбинации с химиотерапией по схеме LMB.

Две группы лечения – LMB (химиотерапия LMB) и R-LMB (химиотерапия LMB в комбинации с препаратом Мабтера) – были хорошо сбалансированы с точки зрения исходных характеристик. Медиана возраста пациентов в группах LMB и R-LMB составила 7 и 8 лет, соответственно. Примерно половина пациентов была включена в группу В (50.6% в группе LMB и 49.4% в группе R-LMB), 39.6% – в группу С1 в обеих группах, а 9.8% и 11.0% – в группу С3 в группах LMB и R-LMB, соответственно (см. раздел 4.2). Согласно классификации стадии заболевания по Мерфи, у большинства пациентов была либо лимфома Беркитта III стадии (45.7% в группе LMB и 43.3% в группе R-LMB), либо лейкоз Беркитта (зрелый В-клеточный острый лейкоз) без поражения ЦНС (21.3% в группе LMB и 24.4% в группе R-LMB). Менее чем у половины пациентов (45.1% в обеих группах) отмечали поражение костного мозга, и у большинства пациентов (72.6% в группе LMB и 73.2% в группе R-LMB) не наблюдалось поражение ЦНС. Первичной конечной точкой оценки эффективности была БСВ, для которой событие определялось как возникновение прогрессирующего заболевания, рецидива, второго злокачественного новообразования, смерть по любой причине или отсутствие ответа, о чем свидетельствует обнаружение остаточных жизнеспособных клеток после второго курса терапии цитарабином и вепезидом (CYVE), в зависимости от того, что произойдет раньше. Вторичными конечными точками оценки эффективности были ОВ и ПО (полная ремиссия).

При проведении планового промежуточного анализа, в котором медиана последующего наблюдения составляла примерно 1 год, наблюдалось клинически значимое улучшение с точки зрения первичной конечной точки ВБП с оценкой годичного показателя в 94.2% (95%-ный ДИ: 88.5% – 97.2%) в группе R-LMB по сравнению с 81.5% (95%-ный ДИ: 73.0% – 87.8%) в группе LMB, и ОР, полученное с использованием скорректированной модели Кокса, составило 0.33 (95%-ный ДИ: 0.14–0.79). По рекомендации НКМД (независимый комитет по мониторингу данных), основанной на этом результате, рандомизация была остановлена, и пациентам в группе LMB разрешили перейти на в/в введение препарата Мабтера.

Первичный анализ эффективности был проведен у 328 рандомизированных пациентов с медианой периода последующего наблюдения, равной 3.1 года. Результаты представлены в таблице 15.

Таблица 15. Обзор результатов оценки первичной эффективности (ИТТ популяция)

Анализ	LMB (N=164)	R-LMB (N=164)
БСВ	28 событий	10 событий
	Значение р для одностороннего логрангового критерия 0.0006	
	ОР, скорректированное с использованием модели Кокса, составляет 0.32 (90%-ный ДИ: 0.17; 0.58)	
Частота 3-летней БСВ	82.3% (95%-ный ДИ: 75.7%; 87.5%)	93.9% (95%-ный ДИ: 89.1%; 96.7%)
ОВ	20 случаев смерти	8 случаев смерти
	Значение р для одностороннего логрангового критерия 0.0061	
	ОР, скорректированное по методу Кокса = 0.36 (95%-ный ДИ: 0.16; 0.81)	
3-летняя ДВ	87.3% (95%-ный ДИ: 81.2%; 91.6%)	95.1% (95%-ный ДИ: 90.5%; 97.5%)
Частота ПО	93.6% (95%-ный ДИ: 88.2%; 97.0%)	94.0% (95%-ный ДИ: 88.8%; 97.2%)

Первичный анализ эффективности показал преимущество в отношении БСВ препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией LMB по сравнению с химиотерапией LMB, с ОР БСВ,

равным 0.32 (90%-ный ДИ: 0.17–0.58) по результатам регрессионного анализа Кокса с поправкой на национальную принадлежность, гистологический тип и группу лечения. Несмотря на то, что между двумя группами лечения не отмечали значительных различий в числе пациентов, достигших ПО, преимущество добавления препарата Мабтера к химиотерапии LMB также было продемонстрировано во вторичной конечной точке ОВ с ОР ОВ, равным 0.36 (95%-ный ДИ: 0.16–0.81).

Ревматоидный артрит

Эффективность препарата Мабтера при РА была продемонстрирована в трех многоцентровых, опорных, двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы. У соответствующих критериям включения в исследование пациентов регистрировали активную форму РА тяжелой степени, диагностированного в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (АКР). Препарат Мабтера применяли в виде двух в/в инфузий с интервалом в 15 дней. Каждому курсу предшествовала внутривенная инфузия метилпреднизолона в дозе 100 мг. Одновременно все пациенты получали МТ внутрь. Кроме того, в исследовании WA17042 все пациенты одновременно получали пероральные ГКС в дни 2–7 и в дни 8–14 после первой инфузии.

Критерии повторного лечения различались в исследованиях, используя один из двух подходов: «Лечение до наступления ремиссии», при котором пациенты получали лечение не чаще, чем один раз в 6 месяцев, если по шкале DAS28 (индекс активности заболевания) не была достигнута ремиссия (т.е. $\text{DAS28-ESR} \geq 2.6$), и стратегия «Лечение по мере необходимости» (т.е. «лечение ПМН»), основанное на оценке активности заболевания и/или возобновлении клинических симптомов (количество опухших и болезненных суставов ≥ 8), лечение проводили не чаще, чем один раз в 16 недель.

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

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

Результаты оценки активности заболевания

В этих исследованиях применение препарата Мабтера (2 x 1000 мг) значимо увеличивало долю пациентов, у которых было достигнуто улучшение в соответствии с критериями АКР как минимум на 20%, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию МТ (см. таблицу 16). Во всех исследованиях программы разработки терапевтической польза была аналогичной у пациентов, независимо от возраста, пола, площади поверхности тела, расовой принадлежности, количества предшествующих курсов терапии и статуса заболевания. У

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

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

Таблица 16. Перекрестное сравнение ответов по критериям АКР в исследованиях (ИТТ популяция)

	Временная точка	Ответ по критериям АКР	Плацебо + МТ	Ритуксимаб + МТ (2 × 1000 мг)
Исследование WA17042 (резистентность к ФНО)	Неделя 24		n=201	n=298
		АКР20	36 (18%)	153 (51%)*
		АКР50	11 (5%)	80 (27%)*
		АКР70	3 (1%)	37 (12%)*
Исследование WA17045 (резистентность к МТ)	Неделя 24		n=172	n=170
		АКР20	40 (23%)	86 (51%)*
		АКР50	16 (9%)	44 (26%)*
		АКР70	9 (5%)	17 (10%)*
Значимое отличие от плацебо в первичной временной точке: * p≤0.05, ** p≤0.001 *** p≤0.0001				

У пациентов, получавших препарат Мабтера, отмечали значимо более выраженное снижение балла активности заболевания (DAS28), чем у пациентов, получавших монотерапию МТ. Хороший или умеренный ответ по критериям Европейской лиги по борьбе с ревматизмом [EULAR] был достигнут у значимо большего числа пациентов, получавших препарат Мабтера, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию МТ (см. таблицу 17).

Таблица 17. Перекрестное сравнение ответов по DAS28-ESR и EULAR в исследованиях (ИТТ популяция)

	Плацебо + МТ	Ритуксимаб + МТ (2 × 1000 мг)
Исследование WA17042 (резистентность к ФНО)		
Изменение DAS28 на неделе 24		
n	n=201	n=298
Среднее отклонение от исходных значений	-0.4	-1.9***
Ответ по критериям EULAR (неделя 24)		
n	n=201	n=298
Умеренный	20%	50%***
Хороший	2%	15%***

Исследование WA17045 (резистентность к МТ)		
Изменение DAS28 на неделе 24		
<i>n</i>	n=171	n=168
<i>Среднее отклонение от исходных значений</i>	–0.8	–1.7***
Ответ по критериям EULAR (неделя 24)		
<i>n</i>	n=172	n=170
<i>Умеренный</i>	29%	51%***
<i>Хороший</i>	5%	12%***
Значимое отличие от плацебо в первичной временной точке: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.001$ *** $p \leq 0.0001$		

Ингибирование повреждения суставов

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

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

В исследовании WA17047 с участием пациентов, ранее не получавших МТ (755 пациентов с ранним РА продолжительностью от 8 недель до 4 лет), оценивали профилактику структурных повреждений суставов в качестве первичной цели (см. раздел 4.4). Пациенты получали плацебо в дозе 2 x 500 мг или в/в инфузию препарата Мабтера в дозе 2 x 1000 мг. Начиная с недели 24 пациенты могли получать дальнейшие курсы препарата Мабтера (или плацебо до недели 104) на основании критерия «лечение до ремиссии». Первичная конечная точка «изменение модифицированного общего балла по Шарпу (TSS)» продемонстрировала, что только при лечении препаратом Мабтера в дозе 2 x 1000 мг в комбинации с МТ наблюдалось значимое снижение скорости прогрессирования повреждения суставов (ППС) через 52 недели по сравнению с лечением комбинацией плацебо + МТ (см. таблицу 18). Снижение ППС было вызвано, главным образом, значимым уменьшением изменения балла эрозии.

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

Таблица 18. Радиографические результаты через 1 год в исследованиях WA17042 и WA17047 (mITT популяция)

	Плацебо + МТ	Ритуксимаб + МТ (2 x 1000 мг)
Исследование WA17042 (резистентность к ФНО)	n=184	n=273
Среднее отклонение от исходных значений:		
<i>Модифицированный общий балл по Шарпу</i>	2.30	1.01*
<i>Балл эрозии</i>	1.32	0.60*
<i>Индекс сужения суставной щели</i>	0.98	0.41**
Доля пациентов с отсутствием изменений в результатах рентгенографического исследования	46%	53%, Н/З

Доля пациентов с отсутствием изменения эрозии	52%	60%, Н/З
Исследование WA17047 (пациенты ранее не получали лечение МТ)	n=232	n=244
Среднее отклонение от исходных значений:		
Модифицированный общий балл по Шарпу	1.079	0.359**
Балл эрозии	0.738	0.233***
Индекс сужения суставной щели	0.341	0.126
Доля пациентов с отсутствием изменений в результатах рентгенографического исследования	53%	64%*
Доля пациентов с отсутствием изменения эрозии	55%	67%*
Радиографические результаты оценивали на неделе 52 в исследовании WA17047 и на неделе 56 в исследовании WA17042 150 пациентов, изначально рандомизированных в группу плацебо + МТ в исследовании WA17042, получили, как минимум, один курс ритуксимаба + МТ за один год * p<0.05, ** p<0.001, *** p<0.0001 Сокращения: Н/З = незначимо.		

Результаты оценки качества жизни

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

Таблица 19. Перекрестное сравнение ответов HAQ-DI и FACIT-Fatigue в исследованиях

	Плацебо + МТ ¹	Ритуксимаб + МТ ¹ (2 × 1000 мг)
Исследование WA17042 (резистентность к ФНО)	n=201	n=298
Среднее отклонение от исходных значений показателя HAQ ^a на неделе 24	-0.1	-0.4***
% пациентов с МКЗР показателей HAQ на неделе 24	20%	51%
Среднее отклонение от исходных значений показателя FACIT-Fatigue ^b на неделе 24	-0.5	-9.1***
Исследование WA17045 (резистентность к МТ)	n=172^a (170)^b	n=170^a (168)^b
Среднее отклонение от исходных значений показателя HAQ ^a на неделе 24	-0.21	-0.42***
% пациентов с МКЗР показателей HAQ на неделе 24	48%	58%*
Среднее отклонение от исходных значений показателя FACIT-Fatigue ^b на неделе 24	2.7	6.4***
^a Опросники для оценки состояния здоровья (HAQ), ^b Функциональная оценка терапии хронических заболеваний (FACIT-Fatigue) Значимое отличие от плацебо в первичной временной точке: * p<0.05, ** p<0.001 *** p≤0.0001 (Критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля (КМХ) для категориального изменения, ANOVA для среднего отклонения от исходных значений; стоит отметить, что отображаются нескорректированные средние отклонения от исходных значений) Сокращения: МКЗР = минимальное клинически значимое различие.		

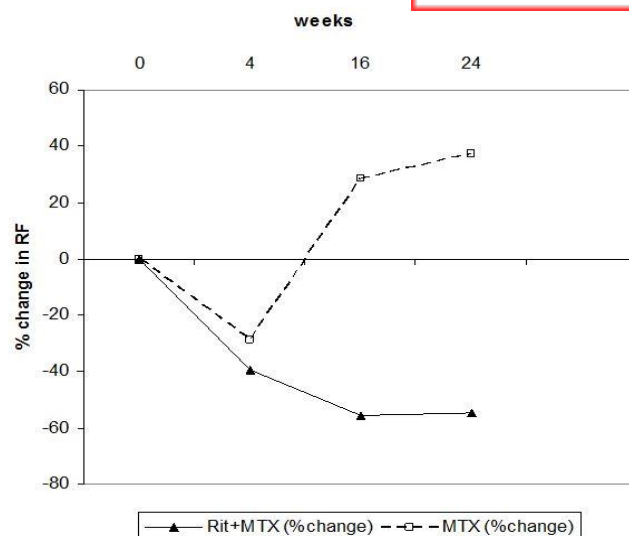
Таблица 20. Перекрестное сравнение результатов по краткой форме опросника по здоровью (SF-36) в исследованиях

	Плацебо + МТ	Ритуксимаб + МТ (2 × 1000 мг)
Исследование WA17042 (резистентность к ФНО)	n=197	n=294
Физическое здоровье		
<i>Среднее отклонение от исходных значений на неделе 24</i>	0.9	5.8***
<i>% пациентов с МКЗР на неделе 24</i>	13%	48%***
Психическое здоровье		
<i>Среднее отклонение от исходных значений на неделе 24</i>	1.3	4.7**
<i>% пациентов с МКЗР на неделе 24</i>	20%	38%**
Исследование WA17045 (резистентность к МТ)	n=147	n=155
Физическое здоровье		
<i>Среднее отклонение от исходных значений на неделе 24</i>	2.7	5.9***
<i>% пациентов с МКЗР на неделе 24</i>	31%	48%
Психическое здоровье		
<i>Среднее отклонение от исходных значений на неделе 24</i>	2.1	4.4**
<i>% пациентов с МКЗР на неделе 24</i>	24%	35%*
Сокращения: МКЗР = минимальная клинически значимая разница, определяемая как увеличение более чем на 6.33 для оценки психического здоровья и более чем на 5.42 для оценки физического здоровья, % пациентов в зависимости от числа пациентов, подлежащих оценке (N) Значимое отличие от плацебо в первичной временной точке: * p≤0.05, ** p≤0.001, *** p≤0.0001 (критерий СМН для категориального изменения, ANOVA для среднего отклонения от исходных значений; стоит отметить, что отображаются нескорректированные средние отклонения от исходных значений)		

Лабораторные оценки

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

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



weeks	неделя
% change in RF	% изменения уровня РФ
Rit+MTX (%change)	Ритуксимаб + МТ (изменение в%)
MTX (%change)	МТ (изменение в%)

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

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

Долгосрочная эффективность при повторных курсах терапии

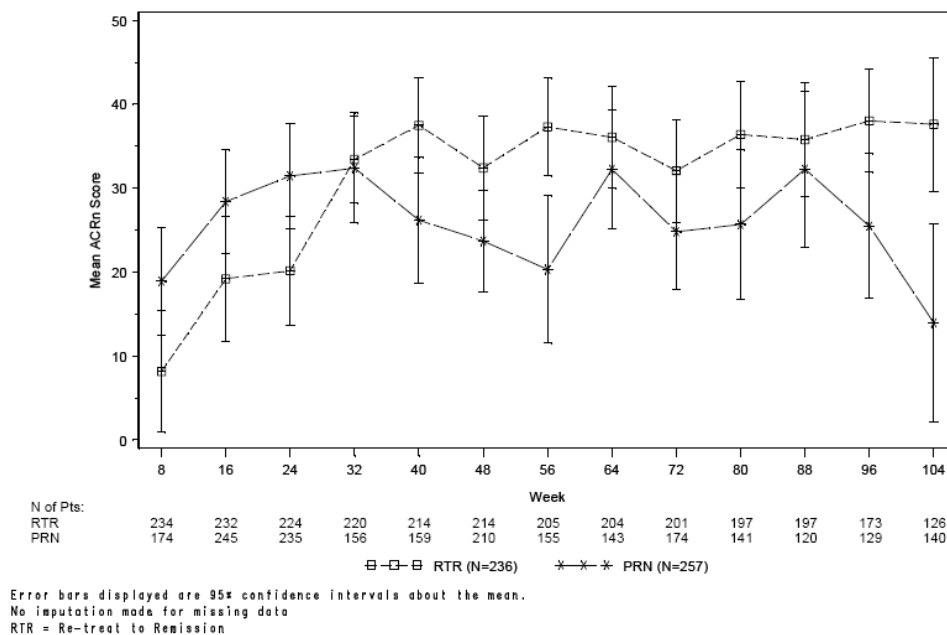
В клинических исследованиях пациенты получали повторное лечение в соответствии со стратегией «лечение до ремиссии» или «лечение ПМН». Повторные курсы терапии препаратом Мабтера поддерживали или улучшали эффективность лечения, независимо от стратегии лечения («лечение до ремиссии» или «лечение ПМН») (см.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

DAS28-ESR, близкие к уровням до лечения перед каждым курсом (см. таблицу 21).

Таблица 21. Перекрестное сравнение результатов по краткой форме опросника по здоровью (SF-36) в исследованиях

Популяция	Параметр	C1	C2	C3	C4	C5
Лечение до ремиссии		n=236	n=218	n=198	n=156	n=83
	<i>Среднее значение DAS на ИУ</i>	6.6	4.9	4.6	4.6	4.7
	<i>Медиана АКРn на ИУ</i>	—	22.7	25.5	26.5	26.3
Лечение ПМН		n=257	n=182	n=139	n=85	n=39
	<i>Среднее значение DAS на ИУ</i>	6.7	6.2	6.2	5.9	6.0
	<i>Медиана АКРn на ИУ</i>	—	-5.3	-11.1	-10.9	-4.2
Положительное изменение показателя АКРn = улучшение						

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



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

Исследование с проведением 120-минутной инфузии (ML25641)

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

Пациенты получили 2 курса препарата Мабтера (2 x 1000 мг) + лечение МТ, первый курс проводили в дни 1–15, а второй курс – через шесть месяцев, в дни 168–182. Первую инфузию первого курса (инфузия в день 1) выполняли в течение 4.25 часа (255 минут). Вторую инфузию первого курса (инфузия в день 15) и обе инфузии во втором курсе (инфузия в день 168 и 182) выполняли в течение 2 часов (120 минут). Любого пациента, у которого возникала серьезная ИР при любой инфузии, исключали из исследования.

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

Частота развития ИР в день 15 составила 6.5% (95%-ный ДИ: 4.1%–9.7%), что соответствует исторически наблюдаемой частоте. Серьезных ИР зарегистрировано не было. Данные, полученные для инфузий, проведенных в дни 168 и 182 (120-минутная инфузия), демонстрируют низкую частоту новых случаев ИР, сходную с исторически наблюдаемой частотой, без серьезных ИР (см. раздел 4.8).

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

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

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

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для ежедневного перорального приема циклофосфамида (2 мг/кг/сутки) в течение 3–6 месяцев с последующим приемом азатиоприна или препарата Мабтера (375 мг/м²) один раз в неделю в течение 4 недель. Пациенты в обеих группах получали в/в пульс-терапию метилпреднизолоном (или другим ГКС в эквивалентной дозе) в дозе 1000 мг в сутки в течение 1–3 дней с последующим приемом преднизона внутрь (1 мг/кг/сутки, не более 80 мг/сутки). Постепенное снижение дозы преднизона должно было быть завершено через 6 месяцев после начала исследуемой терапии.

Первичным показателем исхода было достижение полной ремиссии через 6 месяцев, определяемой как Бирмингемский индекс активности васкулита для гранулематоза Вегенера (BVAS/WG)=0 (при отсутствии терапии ГКС). Предусмотренный предел не меньшей эффективности для разницы между видами терапии составлял 20%. Исследование продемонстрировало не меньшую эффективность препарата Мабтера по сравнению с циклофосфамидом в отношении полной ремиссии через 6 месяцев (см. таблицу 22). Кроме того, частота полной ремиссии в группе препарата Мабтера была значимо выше, чем расчетная частота полной ремиссии у пациентов с тяжелым ГПА и МПА, не получавших лечения или получавших только ГКС, на основании данных исторического контроля.

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

Таблица 22. Процент пациентов, достигших полной ремиссии через 6 месяцев (популяция в соответствии с назначенным лечением)

	Мабтера (n=99)	Циклофосфамид (n=98)	Различие между схемами терапии (Мабтера - Циклофосфамид)
Показатель	63.6%	53.1%	10.6%
95.1%-ный ^b ДИ	(54.1%, 73.2%)	(43.1%; 63.0%)	(-3.2%; 24.3%) ^a
^a Была продемонстрирована не меньшая эффективность, поскольку нижняя граница (-3.2%) была выше заранее определенного предела не меньшей эффективности (-20%).			
^b 95.1% доверительный уровень отражает дополнительное $\alpha=0.001$ с учетом промежуточного анализа эффективности.			

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

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

Терапия по индукции ремиссии включала в/в преднизон, применяемый по усмотрению исследователя, которому у некоторых пациентов предшествовала пульс-терапия метилпреднизолоном, и пульс-терапию циклофосфамидом до достижения ремиссии через 4–6 месяцев. В это время и в течение максимум 1 месяца после последней пульс-терапии циклофосфамидом пациентов рандомизировали для получения либо препарата Мабтера (две в/в инфузии по 500 мг с интервалом в две недели (в день 1 и в день 15) с последующим введением в дозе 500 мг в/в один раз в 6 месяцев в течение 18 месяцев), либо азатиоприна (принимаемого внутрь в дозе 2 мг/кг/сутки в течение 12 месяцев, затем 1.5 мг/кг/сутки в течение 6 месяцев, и наконец – 1 мг/кг/сутки в течение 4 месяцев (завершение терапии через эти 22 месяца)). Доза преднизона постепенно снижалась и сохранялась на низком уровне (приблизительно 5 мг в сутки) в течение не менее 18 месяцев после рандомизации. Решение о снижении дозы преднизона и о прекращении терапии преднизонном через 18 месяцев принимал исследователь.

Все пациенты находились под наблюдением до месяца 28 (10 или 6 месяцев, соответственно, после последней инфузии препаратами Мабтера или последней дозы азатиоприна). Профилактика пневмоцистной пневмонии требовалась всем пациентам с числом CD4+ Т-лимфоцитов менее 250 клеток на кубический миллиметр.

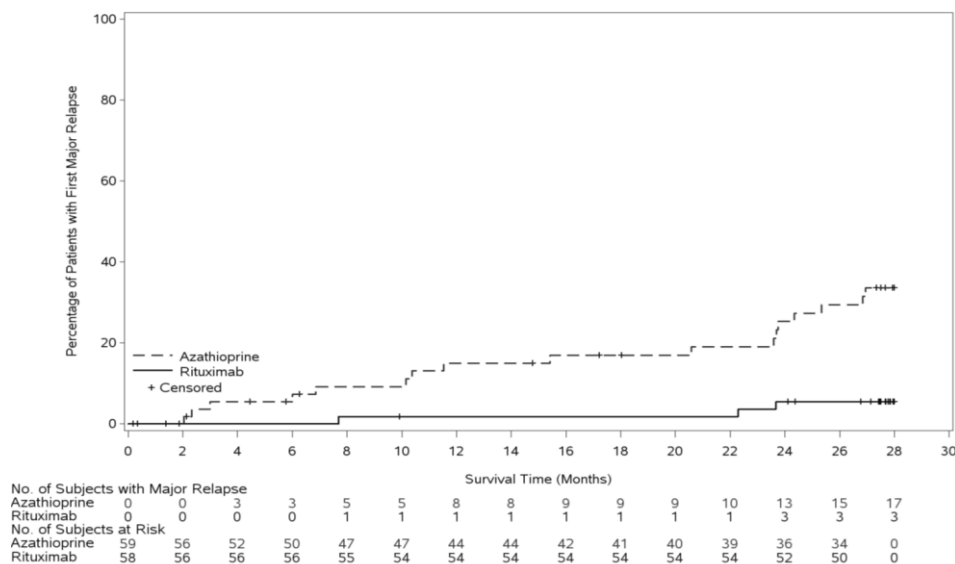
Первичным показателем исхода была частота серьезного рецидива в месяц 28.

- Результаты

В месяц 28 серьезный рецидив (определяемый как возобновление клинических и/или лабораторных признаков активности васкулита ([BVAS] >0), которые могли приводить к развитию недостаточности или повреждению органов или представлять опасность для жизни) наступил у 3 пациентов (5%) в группе препарата Мабтера и у 17 пациентов (29%) в группе азатиоприна ($p=0.0007$). С поправкой на фактор стратификации с использованием модели пропорциональных рисков Кокса препарат Мабтера снижали риск развития серьезного рецидива примерно на 86% по сравнению с азатиоприном (ОР: 0.14; 95%-ный ДИ: 0.04; 0.47). Легкие рецидивы (не жизнеугрожающие и не вызывавшие серьезного повреждения органов) наступили у 7 пациентов в группе препарата Мабтера (12%) и у 8 пациентов в группе азатиоприна (14%).

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

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



Percentage of Patients with First Major Relapse	Процент пациентов с первым большим рецидивом
Censored	Цензурировано
Survival Time (Months)	Выживаемость (месяцы)
No. of Subjects with Major Relapse	Число пациентов с серьезным рецидивом
Azathioprine	Азатиоприн
Rituximab	Ритуксимаб
No. of Subjects at Risk	Число пациентов в группе риска

Примечание: данные пациентов цензурировали в месяц 28, если у них не наступал рецидив.

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

Исследование WA25615 (PePRS) представляло собой многоцентровое, открытое, неконтролируемое исследование в одной группе с участием 25 пациентов детского возраста (от 2 до 18 лет) с активным ГПА/МПА. Медиана возраста пациентов в исследовании составляла 14 лет (диапазон: 6–17 лет), и большинство пациентов (20/25 [80%]) были женщинами. В общей сложности в начале исследования у 19 пациентов (76%) отмечали ГПА и у 6 пациентов (24%) – МПА. У 18 пациентов (72%) было впервые диагностированное

заболевание при включении в исследование (13 пациентов с ГПА и 5 пациентов с МПА) и у 7 пациентов отмечали рецидив заболевания (6 пациентов с ГПА и 1 пациент с МПА).

Дизайн исследования включал начальную фазу индукционной терапии для достижения ремиссии в течение 6 месяцев и фазу последующего наблюдения от 18 месяцев до 54 месяцев (4.5 года). Схема индукционной терапии для достижения ремиссии включала 4 еженедельные в/в инфузии препарата Мабтера в дозе 375 мг/м² площади поверхности тела в дни 1, 8, 15 и 22 исследования в комбинации с преднизолоном или преднизолоном для приема внутрь в дозе 1 мг/кг/сутки (максимум 60 мг/сутки), сниженной до минимум 0.2 мг/кг/сутки (максимум 10 мг/сутки) к месяцу 6. После фазы индукционной терапии для достижения ремиссии пациенты могли получать последующие инфузии препаратами Мабтера через 6 месяцев или позже для поддержания ремиссии и контроля активности заболевания. Пациенты должны были получить минимум 3 дозы метилпреднизолона в/в (30 мг/кг/сутки, но не более 1 г/сутки) до первой в/в инфузии препарата Мабтера. При наличии клинических показаний можно вводить дополнительные суточные дозы (до 3) метилпреднизолона в/в.

Все 25 пациентов завершили все 4 инфузии один раз в неделю внутривенно в течение 6-месячной фазы индукционной терапии для достижения ремиссии. В общей сложности 24 из 25 пациентов завершили период последующего наблюдения в течение не менее 18 месяцев.

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

Таблица 23. Исследование WA25615 (PePRS) – ремиссия по визуальной аналоговой шкале зуда (PVAS) через 6, 12 и 18 месяцев

Время до последующего наблюдения	Число пациентов с ответом при ремиссии PVAS* (частота ответа [%]) n=25	95%-ный ДИ ^а
6 месяцев	14 (56.0%)	34.9%; 75.6%
12 месяцев	23 (92.0%)	74.0%; 99.0%
18 месяцев	25 (100.0%)	86.3%; 100.0%

*Ремиссия по PVAS определяется как балл 0 по PVAS в сочетании с достигнутым снижением дозы ГКС до 0.2 мг/кг/сутки (или 10 мг/сутки, в зависимости от того, что ниже), или как балл 0 по PVAS при двух последовательных измерениях с интервалом не менее 4 недель, независимо от дозы ГКС.
^а Результаты оценки эффективности являются поисковыми, и для этих конечных точек формального статистического тестирования не проводили

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

Клинически значимое снижение медианы общей дозы пероральных ГКС наблюдалось с недели 1 (медиана = 45 мг дозы аналога преднизона [межквартильный размах (IQR): 35-60]) до месяца 6 (медиана = 7.5 мг [IQR: 4-10]) и впоследствии сохранялось до месяца 12 (медиана = 5 мг [IQR: 2-10]) и месяца 18 (медиана = 5 мг [IQR: 1-5]).

Лечение в период последующего наблюдения

После 6-месячной фазы индукционной терапии для достижения ремиссии пациенты, которые не достигли ремиссии или имели прогрессирующее заболевание или обострение, не поддающееся контролю посредством монотерапии ГКС, получали дополнительное лечение

ГПА/МПА, которое могло включать препарат Мабтера и/или другие методы лечения на усмотрение исследователя.

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

Пузырчатка обыкновенная

Исследование 1 при пузырчатке обыкновенной (исследование ML22196)

В данном многоцентровом, открытом, рандомизированном, контролируемом исследовании оценивали эффективность и безопасность препарата Мабтера в комбинации с краткосрочной терапией низкими дозами ГКС (преднизон) у пациентов с впервые диагностированной пузырчаткой средней или тяжелой степени (74 – пузырчатка обыкновенная и 16 – эксфолиативная пузырчатка [ЭП]). Возраст пациентов составил 19–79 лет, они ранее не получали лечения по поводу пузырчатки. В популяции пациентов с пузырчаткой обыкновенной у 5 (13%) пациентов в группе препарата Мабтера и 3 (8%) пациентов в группе стандартной дозы преднизона отмечали заболевание средней степени тяжести, и у 33 (87%) пациентов в группе препарата Мабтера и 33 (92%) пациентов в группе стандартной дозы преднизона было зарегистрировано заболевание тяжелой степени согласно классификации тяжести заболевания по критериям Хармана.

Пациенты были стратифицированы по исходной степени тяжести заболевания (средняя или тяжелая) и рандомизированы в соотношении 1:1 для получения препарата Мабтера и преднизона в низкой или стандартной дозе. Пациенты, рандомизированные в группу препарата Мабтера, получали начальную внутривенную инфузию препарата Мабтера в дозе 1000 мг в день 1 исследования в комбинации с преднизоном для приема внутрь в дозе 0.5 мг/кг/сутки, которая постепенно снижалась в течение 3 месяцев, если у них наблюдалось заболевание средней степени тяжести, или в дозе 1 мг/кг/сутки, которая постепенно снижалась в течение 6 месяцев, если у них наблюдалось заболевание тяжелой степени, и вторую внутривенную инфузию в дозе 1000 мг в день 15 исследования. Поддерживающие в/в инфузии препарата Мабтера в дозе 500 мг проводили в месяц 12 и 18. Пациенты, рандомизированные в группу со стандартной дозой преднизона, получали начальную дозу преднизона 1 мг/кг/сутки внутрь с последующим постепенным снижением в течение 12 месяцев, если у них наблюдалось заболевание средней степени тяжести, или дозу 1.5 мг/кг/сутки с последующим постепенным снижением в течение 18 месяцев, если у них регистрировали заболевание тяжелой степени. Пациенты в группе препарата Мабтера, у которых наступил рецидив, могли получить дополнительную инфузию препарата Мабтера в дозе 1000 мг в комбинации с возобновленной или повышенной дозой преднизона. Поддерживающие инфузии и инфузии в связи с рецидивом выполняли не ранее, чем через 16 недель после предыдущей инфузии.

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

пациента, который достиг контроль заболевания), оценку общей медианы кумулятивной дозы преднизона и медианы длительности полной ремиссии после терапии ГКС.

Результаты исследования 1 при пузырчатке обыкновенной

В исследовании было продемонстрировано превосходство препарата Мабтера и низких доз преднизона над стандартной дозой преднизона в достижении ПРб/т ≥ 2 месяцев в месяц 24 у пациентов с пузырчаткой обыкновенной (см. таблицу 24). Кроме того, в месяц 24 доля пациентов с ПО, у которых наблюдалась ПРб/т ≥ 3 месяцев была выше в группе препарата Мабтера и низкой дозы преднизона по сравнению с группой стандартной дозы преднизона (34 пациента [90%] по сравнению с 10 пациентами [28%], значение $p < 0.0001$).

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

	Ритуксимаб + Преднизон N=38	Преднизон N=36	Значение p^a
Число пациентов с ответом (частота ответа [%])	34 (90%)	10 (28%)	< 0.0001
^a Значение p получено с использованием точного критерия Фишера со средней p -коррекцией			

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

Время без терапии глюкокортикостероидов

Среди пациентов с пузырчаткой обыкновенной, у которых в месяц 24 наблюдался ответ на терапию, медиана продолжительности ПРб/т > 2 месяцев в группе препарата Мабтера составляла 498.5 дней по сравнению со 125 днями в группе со стандартной дозой преднизона.

Объем потребления глюкокортикостероидов

Медиана (мин., макс.) кумулятивной дозы преднизона в месяц 24 составила 5800 мг (2304, 29303) в группе препарата Мабтера по сравнению с 20520 мг (2409, 60565) в группе со стандартной дозой преднизона.

Рецидивы тяжелой или умеренной степени

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

Исследование 2 при пузырчатке обыкновенной (Исследование WA29330)

В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании с двойной имитацией и активным препаратом сравнения оценивали эффективность и безопасность препарата Мабтера по сравнению с ММФ у пациентов с пузырчаткой обыкновенной средней и тяжелой степени, получавших преднизон внутрь в дозе 60–120 мг/сутки или его эквивалент (1.0–1.5 мг/кг/сутки) при включении в исследование с постепенным снижением дозы до 60 или 80 мг/сутки к дню 1. У пациентов был подтвержден диагноз пузырчатка обыкновенная в течение предыдущих 24 месяцев, отмечали признаки заболевания средней или тяжелой степени (определяемые как общая оценка активности по индексу площади заболевания пузырчаткой (PDAI), равная ≥ 15). Исследование включало период скрининга продолжительностью до 28

дней, 52-недельный период лечения в двойном слепом режиме и 48-недельный период последующего наблюдения за безопасностью.

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

Первичная цель данного исследования заключалась в оценке на неделе 52 эффективности препарата Мабтера по сравнению с ММФ в достижении стойкой полной ремиссии, определяемой как достижение заживления поражений без возникновения новых активных поражений (т.е. оценка активности по PDAI составила 0) во время лечения преднизона в дозе 0 мг/сутки или его эквивалентом и сохранение этого ответа в течение не менее 16 недель подряд в ходе 52-недельного периода лечения (см. таблицу 25).

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

Результаты исследования 2 при пузырчатке обыкновенной

В исследовании было продемонстрировано превосходство препарата Мабтера над ММФ в комбинации с курсом пероральных ГКС со снижением дозы для достижения ПРб/т ≥ 16 недель на неделе 52 у пациентов с пузырчаткой обыкновенной (см. таблицу 25).

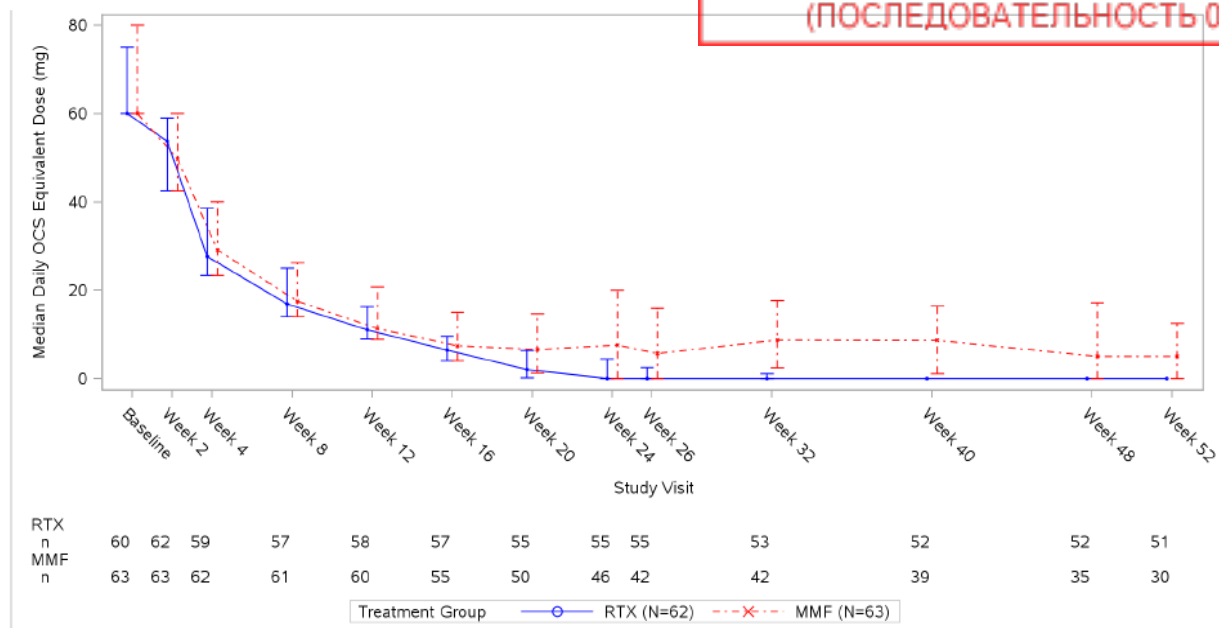
Таблица 25. Процент пациентов с пузырчаткой обыкновенной, достигших устойчивой полной ремиссии без применения терапии ГКС в течение 16 или более недель на неделе 52 (модифицированная популяция в соответствии с назначенным лечением)

	Мабтера (N=62)	ММФ (N=63)	Различие (95%-ный ДИ)	Значение p
Число пациентов с ответом (частота ответа [%])	25 (40.3%)	6 (9.5%)	30.80% (14.70%; 45.15%)	<0.0001
Сокращения: PDAI = индекс площади заболевания пузырчаткой. Для расчета значения p используется критерий KMX				

Объем потребления глюкокортикостероидов

Кумулятивная доза пероральных ГКС была значимо ниже у пациентов, получавших препарат Мабтера. Медиана (мин., макс.) кумулятивной дозы преднизона на неделе 52 составила 2775 мг (450, 22180) в группе препарата Мабтера по сравнению с 4005 мг (900, 19920) в группе ММФ ($p=0.0005$). Медиана суточной дозы пероральных ГКС с течением времени демонстрирует стероидосберегающий эффект препарата Мабтера (см. рисунок 4).

Рис. 4. Медиана суточной дозы пероральных ГКС по визитам



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

Обострение заболевания

Общее количество обострений заболевания было значительно ниже у пациентов, получавших препарат Мабтера (6 по сравнению с 44, $p < 0.0001$); число пациентов с по меньшей мере одним обострением заболевания было меньше (8.1% по сравнению с 41.3%).

Индекс качества жизни при заболеваниях кожи

Отмечали значительно более выраженное улучшение связанного со здоровьем качества жизни, оцениваемого с помощью индекса качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI), у пациентов, получавших препарат Мабтера (расчетное среднее отклонение от исходных значений = -8.87) по сравнению с ММФ (расчетное среднее отклонение от исходных значений = -6.00) ($p < 0.05$) на неделе 52.

В ретроспективном анализе на неделе 52 61.7% пациентов в группе препарата Мабтера достигли оценки 0 баллов по DLQI (что указывает на отсутствие ухудшения качества жизни, связанного со здоровьем) по сравнению с 25.0% пациентов в группе ММФ.

Иммуногенность

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

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

В клиническом исследовании у взрослых с ГПА и МПА у 23% (23/99) пациентов, получающих препарат Мабтера во время индукционной терапии, и 18% (6/34) пациентов, получающих препарат Мабтера во время поддерживающей терапии, были выявлены антитела к препарату.

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

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

Пациенты с пузырьчаткой обыкновенной

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

В исследовании 2 при пузырьчатке обыкновенной к 52 неделе терапии суммарно у 31.7% (20/63) пациентов, получающих препарат Мабтера, 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 у взрослых пациентов

По данным популяционного фармакокинетического анализа у 298 пациентов с НХЛ при однократном или многократном введении препарата Мабтера в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP неспецифический клиренс (CL_1), специфический клиренс (CL_2) (вероятно, связанные с В-клетками или опухолевой нагрузкой) и центральный объем распределения в плазме (V_1) составляют 0.14 л/сутки, 0.59 л/сутки и 2.7 л, соответственно. Расчетная медиана конечного периода полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 22 дня (диапазон: 6.1-52 дня). ИУ CD19-положительных клеток и размер опухолевого очага влияет на CL_2 ритуксимаба 375 мг/м² в/в 1 раз в неделю, в течение 4 недель (на основании данных, полученных у 161 пациента). 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 CHOP 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.

Препарат Мабтера в дозе 375 мг/м² вводили в виде в/в инфузии с недельными интервалами (всего 4 дозы) 203 пациентам с НХЛ, ранее не получавшим лечение ритуксимабом. Среднее значение максимальной концентрации ($C_{\max}$) после четвертой инфузии составляло 486 мкг/мл (диапазон от 77.5 до 996.6 мкг/мл). Наблюдалась отрицательная корреляция между максимальными и минимальными уровнями ритуксимаба в сыворотке крови и исходными значениями числа циркулирующих CD19-положительных В-клеток и показателями бремени заболевания. Медианы уровней в сыворотке крови в равновесном состоянии были выше у пациентов с ответом на терапию по сравнению с пациентами без ответа. Уровни в сыворотке крови были выше у пациентов с подтипами В, С и D по Международной рабочей классификации (International Working Formulation, IWF) по сравнению с пациентами с подтипом А. Следы ритуксимаба обнаруживались в сыворотке крови пациентов в течение 3–6 месяцев после последнего введения препарата.

Препарат Мабтера в дозе 375 мг/м² вводили в виде в/в инфузии с недельными интервалами (всего 8 доз) 37 пациентам с НХЛ. Среднее значение $C_{\max}$ увеличивалось с каждой последующей инфузией, варьируясь от среднего значения 243 мкг/мл (диапазон 16–582 мкг/мл) после первой инфузии до 550 мкг/мл (диапазон 171–1177 мкг/мл) после восьмой инфузии.

Фармакокинетический профиль препарата Мабтера при проведении 6 инфузий в дозе 375 мг/м² в комбинации с 6 циклами химиотерапии СНОР был сопоставим с таковым при монотерапии препаратом Мабтера для в/в введения.

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-клеточным острым лейкозом) или Беркиттоподобной лимфомой фармакокинетика была изучена в подгруппе из 35 пациентов в возрасте от 3 лет и старше. Фармакокинетика в двух возрастных группах (≥ 3 до 12 лет и ≥ 12 до 18 лет) была сопоставима.

После двух в/в инфузий препарата Мабтера в дозе 375 мг/м² во время каждого из двух индукционных циклов терапии (циклы 1 и 2) с последующим введением одной в/в инфузии препарата Мабтера в дозе 375 мг/м² во время каждого из циклов консолидационной терапии (циклы 3 и 4) $C_{\max}$ была наибольшей после четвертой инфузии (цикл 2), среднее геометрическое значение составило 347 мкг/мл, последующее более низкое среднее геометрическое значение $C_{\max}$ составило 247 мкг/мл (цикл 4). При применении данного режима дозирования сохранялись остаточные уровни препарата (средние геометрические: 41.8 мкг/мл (перед введением препарата в цикле 2; после цикла 1), 67.7 мкг/мл (перед введением препарата в цикле 3; после цикла 2) и 58.5 мкг/мл (перед введением препарата в цикле 4; после цикла 3)). Медиана периода полувыведения у пациентов детского возраста от 3 лет и старше составляла 26 дней.

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

Фармакокинетические данные для возрастной группы ≥ 6 месяцев до 3 лет отсутствуют, однако прогноз популяционной фармакокинетики подтверждает сопоставимую системную

экспозицию (AUC , C_{trough}) в этой возрастной группе и у пациентов в возрасте ≥ 3 лет (таблица 26). 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 26. Прогнозируемые фармакокинетические параметры после введения препарата Мабтера у пациентов детского возраста с распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта/лейкозом Беркитта (зрелым В-клеточным острым лейкозом) или Беркиттоподобной лимфомой

Возрастная группа	≥ 6 мес до 3 лет	≥ 3 до 12 лет	≥ 12 до 18 лет
C_{trough} (мкг/мл)	47.5 (0.01-179)	51.4 (0.00-182)	44.1 (0.00-149)
$AUC_{циклы\ 1-4}$ (мкг*сут/мл)	13501 (278-31070)	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

Препарат Мабтера вводили пациентам с ХЛЛ в виде в/в инфузии в дозе 375 мг/м² в первом цикле с повышением дозы до 500 мг/м² в каждом цикле (5 доз) в сочетании с флударабином и циклофосфамидом. После пятой инфузии в дозе 500 мг/м² среднее значение C_{max} (n=15) составляло 408 мкг/мл (диапазон 97–764 мкг/мл).

Ревматоидный артрит

После двух внутривенных инфузий ритуксимаба в дозе 1000 мг с двухнедельным интервалом средний конечный период полувыведения составлял 20.8 дня (диапазон 8.58–35.9 дня), средний системный клиренс – 0.23 л/сут (диапазон 0.091–0.67 л/сут), а средняя величина объема распределения в равновесном состоянии – 4.6 л (диапазон 1.7–7.51 л). Анализ популяционной фармакокинетики этих же данных показал сходные средние значения системного клиренса и периода полувыведения – 0.26 л/сути 20.4 дня, соответственно. Анализ популяционной фармакокинетики выявил, что площадь поверхности тела и пол были наиболее значимыми ковариатами, объясняющими меж-индивидуальную вариабельность фармакокинетических параметров. После внесения поправки на площадь поверхности тела у мужчин отмечался больший объем распределения и более быстрый клиренс, чем у женщин. Связанные с полом фармакокинетические различия не считаются клинически значимыми, и коррекции дозы не требуется.

Фармакокинетику ритуксимаба после в/в введения двух доз, 500 мг и 1000 мг в дни 1 и 15 оценивали в четырех исследованиях. Во всех этих исследованиях показатели фармакокинетики ритуксимаба были пропорциональны дозе в ограниченном изученном диапазоне. После проведения первой инфузии среднее значение C_{max} ритуксимаба в сыворотке крови находилось в диапазоне от 157 до 171 мкг/мл при введении дозы 2 x 500 мг и от 298 до 341 мкг/мл при введении дозы 2 x 1000 мг. После второй инфузии среднее значение C_{max} находилось в диапазоне от 183 до 198 мкг/мл при введении дозы 2 x 500 мг и от 355 до 404 мкг/мл при введении дозы 2 x 1000 мг. Средний конечный период полувыведения находился в диапазоне от 15 до 16.5 дней в группе дозы 2 x 500 мг, и от 17 до 21 дня в группе дозы 2 x 1000 мг. После проведения второй инфузии среднее значение C_{max} было на 16–19% выше по сравнению с первой инфузией для обеих доз.

Фармакокинетику ритуксимаба оценивали после в/в введения двух доз 500 мг и 1000 мг при повторном лечении в рамках второго курса терапии. После проведения первой инфузии среднее значение $C_{\max}$ ритуксимаба в сыворотке крови составляло от 170 до 175 мкг/мл при введении дозы 2 x 500 мг и от 317 до 370 мкг/мл при введении дозы 2 x 1000 мг. После проведения второй инфузии значение $C_{\max}$ составляло 207 мкг/мл при дозе 2 x 500 мг и находилось в диапазоне от 377 до 386 мкг/мл при дозе 2 x 1000 мг. После второй инфузии при проведении второго курса терапии средний конечный период полувыведения составлял 19 дней при дозе 2 x 500 мг и находился в диапазоне от 21 до 22 дней при дозе 2 x 1000 мг. Фармакокинетические параметры ритуксимаба были сопоставимы на протяжении двух курсов терапии.

Фармакокинетические параметры в популяции пациентов с неудовлетворительным ответом на ингибиторы ФНО при использовании такой же схемы терапии (2 x 1000 мг в/в с 2-недельным интервалом) были аналогичными, средняя $C_{\max}$ в сыворотке крови составляла 369 мкг/мл, а средний конечный период полувыведения – 19.2 дня.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

Данные популяционного фармакокинетического анализа у взрослых и детей с ГПА и МПА после четырех инфузий препарата Мабтера в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю представлены в таблице 27 ниже.

Таблица 27. Популяционный фармакокинетический анализ у взрослых (U2639s/ITN021AI) и детей (WA25615) с ГПА и МПА

Параметр	Статистический показатель	Исследование	
		ГПА/МПА у детей (исследование WA25615)	ГПА/МПА у взрослых (исследование U2639s/ITN021AI)
N	Число пациентов	25	97
Конечный период полувыведения (дни)	Медиана (диапазон)	22 (от 11 до 42)	23 (от 9 до 49)
Клиренс (л/сут)	Среднее значение (диапазон)	0.221 (от 0.0996 до 0.381)	0.313 (от 0.116 до 0.726)
Объем распределения (л)	Среднее значение (диапазон)	2.27 (от 1.43 до 3.17)	4.50 (от 2.25 до 7.39)

Фармакокинетические параметры ритуксимаба у взрослых при ГПА и МПА были сопоставимы с таковыми при РА.

Фармакокинетические параметры ритуксимаба у детей при ГПА и МПА были сопоставимы с таковыми у взрослых при ГПА и МПА, принимая во внимание влияние площади поверхности тела на клиренс и параметры объема распределения.

Пузырчатка обыкновенная

Данные популяционного фармакокинетического анализа после четырех инфузий препарата Мабтера в дозе 1000 мг в 1, 15, 168 и 182 дни у взрослых пациентов с пузырчаткой обыкновенной представлены в таблице 28 ниже.

Таблица 28. Популяционный фармакокинетический анализ у взрослых пациентов в исследовании 2 при пузырчатке обыкновенной

Параметр	Цикл инфузии	
	Цикл 1 – 1000 мг Дни 1 и 15 N=67	Цикл 2 – 1000 мг Дни 168 и 182 N=67
Конечный период полувыведения (дни) Медиана (диапазон)	21.1 (9.3–36.2)	26.2 (16.4–42.8)
Клиренс (л/сут) Среднее значение (диапазон)	391 (159–1510)	247 (128–454)
Центральный объем распределения (л) Среднее значение (диапазон)	3.52 (2.48–5.22)	3.52 (2.48–5.22)

После первого курса терапии фармакокинетические параметры ритуксимаба у пациентов с пузырчаткой обыкновенной были сопоставимы с таковыми у пациентов при ГПА/МПА и при РА. После второго курса терапии средний клиренс ритуксимаба снизился на 28%, в то время как центральный объем распределения не изменился.

Почечная и печеночная недостаточность

Фармакокинетические данные у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

Особые группы пациентов

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

Дети

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

5.3. Данные доклинической безопасности

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

Исследования токсичности в рамках развития плода были проведены у яванских макак при введении в дозах до 100 мг/кг (лечение в 20-50 дни беременности) и не выявили токсичного воздействия ритуксимаба на плод. Хотя отмечено дозозависимое фармакологическое истощение пула В-клеток в лимфоидных органах плода, которое сохранялось в постнатальную фазу развития и сопровождалось снижением уровня IgG у новорожденных. Уровень В-клеток у этих животных вернулся к норме на 6 месяце со дня рождения, и риск реакций на вакцинацию не увеличился.

Стандартные тесты оценки мутагенности не выполнялись, поскольку они не приемлемы для этой молекулы. Долгосрочных исследований канцерогенности ритуксимаба на животных не проводилось.

Специальные исследования влияния ритуксимаба на фертильность не проводились. В исследованиях общей токсичности на яванских макаках отрицательного воздействия на функции репродуктивных органов у самцов или самок выявлено не было.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия цитрата дигидрат

Полисорбат 80

Натрия хлорид

Хлористоводородная кислота или натрия гидроксид

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)

Невскрытый флакон

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 °С, если приготовление раствора для инфузий происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 100 мг/10 мл или 500 мг/50 мл препарата в стеклянный флакон (стекло гидролитического класса I ЕФ), укупоренный пробкой из бутылкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

2 флакона по 100 мг/10 мл или 1 флакон с 500 мг/50 мл вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

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

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

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

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 Мабтера могут использоваться поливинилхлоридные или полиэтиленовые инфузионные системы или пакеты в силу совместимости материала с препаратом.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Армения

ООО «4 А»

0060, г. Ереван, Квартал Саят Новы, д. 8/3

тел. +374 (91) 79 66 88

e-mail: gayaneh.ghazaryan@gmail.com

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

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

тел. +375 740 740 97 41

e-mail: belarus.safety@roche.com

Кыргызская Республика

Агентский офис «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»

720055, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 127/1, 8 этаж, каб. 808

тел. +996 (312) 29 92 92

e-mail: cholpon.galieva@gmail.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

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

тел. +7 (495) 229 29 99

e-mail: moscow.reception@roche.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004365)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Мабтера, концентрат для приготовления раствора для инфузий, доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза <http://www.eec.eaeunion.org> и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации).