

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мабтера, 1400 мг, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

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

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: ритуксимаб.

Каждый мл раствора содержит 120 мг ритуксимаба.

Каждый флакон с 11.7 мл раствора содержит 1400 мг ритуксимаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного (п/к) введения.

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или желтоватого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Мабтера показан к применению у взрослых пациентов по следующим показаниям, в том числе у пациентов с затрудненным венозным доступом, после внутривенного введения первой дозы препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий».

Неходжкинская лимфома (НХЛ)

Фолликулярная лимфома (ФЛ) III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов.

ФЛ в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Мабтера должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом при наличии доступа к набору для оказания экстренной помощи (см. раздел 4.4).

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

Если препарат Мабтера применяется не в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикостероиды (ГКС), то в состав премедикации также входят ГКС.

Режим дозирования

Рекомендуемый режим дозирования препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения у взрослых пациентов составляет фиксированную дозу 1400 мг вне зависимости от площади поверхности тела (ППТ) пациента.

Перед началом п/к инъекций препарата Мабтера все пациенты должны обязательно получить полную дозу ритуксимаба/препарата Мабтера путем внутривенной (в/в) инфузии с использованием ритуксимаба/препарата Мабтера в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» (см. раздел 4.4).

Пациенты, которые не смогли получить полную дозу ритуксимаба/препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения, в последующих циклах должны продолжать получать ритуксимаб/препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в введения до тех пор, пока не будет введена полная доза ритуксимаба/препарата Мабтера в/в.

Таким образом, переход на введение препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения может быть осуществлен только во втором или последующем циклах лечения.

Важно сверяться с упаковкой лекарственного препарата, чтобы удостовериться в том, что пациенту вводится соответствующая лекарственная форма (для в/в или п/к введения) в соответствующей дозировке согласно назначению.

Препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения не предназначен для в/в введения и должен вводиться только путем п/к инъекции. Препарат Мабтера в дозировке 1400 мг предназначен только для п/к введения при терапии НХЛ.

Фолликулярная НХЛ

Комбинированная терапия

Рекомендуемый режим дозирования препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией в качестве индукционной терапии у ранее нелеченных пациентов или пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ФЛ составляет:

ритуксимаб/препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в дозе 375 мг/м² ППТ в первом цикле лечения, затем препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в фиксированной дозе 1400 мг в каждом цикле, до 8 циклов лечения. Препарат Мабтера следует вводить в 1-ый день каждого цикла химиотерапии после введения ГКС в качестве компонента терапии, если это применимо.

Поддерживающая терапия

- Ранее нелеченная ФЛ

Рекомендуемый режим дозирования препарата Мабтера для п/к введения в качестве поддерживающей терапии у ранее нелеченных пациентов с ФЛ после ответа на индукционную терапию составляет: 1400 мг 1 раз в 2 месяца (начинать через 2 месяца с момента введения

последней дозы индукционной терапии) до появления признаков прогрессирования заболевания либо в течение максимального периода не более 2 лет (всего 12 введений).

- Рецидивирующая/рефрактерная ФЛ

Рекомендуемый режим дозирования препарата Мабтера для п/к введения в качестве поддерживающей терапии у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ФЛ после ответа на индукционную терапию составляет: 1400 мг 1 раз в 3 месяца (начинать через 3 месяца с момента введения последней дозы индукционной терапии) до появления признаков прогрессирования заболевания либо в течение максимального периода не более 2 лет (всего 8 введений).

Диффузная В-крупноклеточная НХЛ

Препарат Мабтера следует использовать в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР:

1 цикл ритуксимаба/препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в дозе 375 мг/м² ППТ, затем препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в фиксированной дозе 1400 мг в каждом цикле. Всего 8 циклов лечения.

Препарат Мабтера следует вводить в 1-ый день каждого цикла химиотерапии после в/в введения ГКС в качестве компонента терапии СНОР.

Безопасность и эффективность препарата Мабтера не были установлены при терапии диффузной В-крупноклеточной НХЛ в сочетании с другими схемами химиотерапии.

Коррекция дозы

Не рекомендуется снижать дозу препарата Мабтера. Если препарат Мабтера применяется в комбинации с химиотерапией, применяются стандартные схемы снижения дозы химиотерапевтических препаратов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мабтера у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Подкожно.

Препарат Мабтера 1400 мг в лекарственной форме для п/к введения должен вводиться только в виде п/к инъекции, приблизительно в течение 5 минут. Игла для п/к введения должна быть присоединена к шприцу непосредственно перед введением препарата для предотвращения возможной закупорки иглы.

Препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения следует вводить п/к только в переднюю брюшную стенку. Не следует вводить лекарственный препарат в гематомы, места с уплотнениями, повышенной чувствительностью, покраснениями, в родимые пятна, ткани рубцов.

Данные об опыте введения препарата в какие-либо иные зоны отсутствуют, поэтому область инъекций должна быть ограничена брюшной стенкой.

Препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения и другие препараты, также предназначенные для п/к введения, по возможности, следует вводить в разные места. В случае прерывания инъекции ее можно возобновить в том же самом месте или, при необходимости, изменить место инъекции.

4.3. Противопоказания

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

Острые тяжелые инфекционные заболевания (см. раздел 4.4).

Выраженный первичный или вторичный иммунодефицит.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Применение препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в виде монотерапии у пациентов с ФЛ III-IV стадии, резистентных к химиотерапии, или со вторым или последующим рецидивом после химиотерапии, не может быть рекомендовано, поскольку безопасность п/к введения препарата один раз в неделю не установлена.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Применение препарата Мабтера может быть связано с повышенным риском возникновения ПМЛ. 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 спинномозговой жидкости 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.

Инфузионные реакции (ИР) и реакции, связанные с введением препарата

При применении препарата Мабтера наблюдалось развитие ИР/реакций, связанных с введением препарата, которые могут быть обусловлены высвобождением цитокинов и/или

других медиаторов. Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) может быть клинически неотличим от острых реакций гиперчувствительности.

Данная группа реакций, включающая в себя СВЦ, синдром лизиса опухоли (СЛО), анафилактические реакции и реакции гиперчувствительности, описана ниже. Они не связаны с определенным путем введения препарата Мабтера и могут наблюдаться при применении обеих лекарственных форм.

В период пострегистрационного применения препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения 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 лактатдегидрогеназы (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 СЛО или инфильтрации легких. Продолжение лечения пациентов после полного разрешения признаков и симптомов в редких случаях приводило к повторному возникновению тяжелого СВЦ.

Следует соблюдать крайнюю осторожность при лечении пациентов с высокой опухолевой нагрузкой или с большим числом циркулирующих злокачественных клеток ($\geq 25 \times 10^9/\text{л}$), 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 $>25 \times 10^9/\text{л}$.

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 применения препарата Мабтера.

ИР всех типов наблюдались у 77% пациентов, получавших терапию препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения (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.

Реакции, связанные с введением препарата, отмечались у 50% пациентов, получавших препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в клинических исследованиях. Реакции, возникавшие в течение 24 часов после п/к введения, включали в основном эритему, кожный зуд, сыпь и реакции в месте введения, такие как боль, отек и краснота. Как правило, они были легкой или средней степени тяжести (1 или 2) и имели преходящий характер (см. раздел 4.8).

Местные реакции со стороны кожи наблюдались очень часто у пациентов, получавших препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в клинических исследованиях. Симптомы включали боль, отек, уплотнение, кровотечение, эритему, кожный зуд и сыпь (см. раздел 4.8). Некоторые местные реакции со стороны кожи возникали через более, чем 24 часа после п/к введения препарата Мабтера. Большинство местных реакций со стороны кожи, наблюдаемых после введения препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения, были легкой или средней степени тяжести и разрешались без специального лечения.

До начала проведения п/к инъекций все пациенты всегда должны получить полную дозу ритуксимаба/препарата Мабтера в виде в/в инфузии (лекарственная форма «концентрат для приготовления раствора для инфузий»). Риск развития реакций, связанных с введением препарата, наиболее высок при проведении первого цикла терапии. Начало терапии с ритуксимабом/препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения позволяет эффективно контролировать возможные реакции, связанные с введением препарата, путем замедления или прерывания инфузии.

Пациенты, которые не смогли получить полную дозу ритуксимаба/препарата Мабтера при в/в введении до перехода на п/к введение, в следующих циклах должны продолжать получать препарат в лекарственной форме, предназначенной для в/в введения, до тех пор, пока не будет введена полная доза ритуксимаба/препарата Мабтера в/в. Следовательно, переход на препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения возможен только во втором или последующем цикле терапии.

Терапия препаратом Мабтера в лекарственной форме для п/к введения должна назначаться онкологом или гематологом. Введение препарата проводится при наличии доступа к набору для оказания экстренной помощи. Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии. Перед каждым применением препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения всегда необходимо проводить премедикацию, состоящую из анальгетика/антипиретика и антигистаминного препарата. Также стоит рассмотреть необходимость премедикации ГКС.

После п/к инъекции препарата Мабтера пациентов следует наблюдать на протяжении не менее 15 минут. Пациентам с повышенным риском развития реакций гиперчувствительности может потребоваться более продолжительный период наблюдения.

Следует проинформировать пациентов о необходимости немедленного обращения к врачу в случае возникновения симптомов, указывающих на тяжелые реакции гиперчувствительности

или СВЦ, после применения препарата Мабтера вне зависимости от времени их возникновения.

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.

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 пациентов 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.

Инфекции

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 (такими как туберкулез, сепсис и оппортунистические инфекции, см. раздел 4.3).

Врачам следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о применении препарата Мабтера у пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе или с состояниями, предрасполагающими к развитию серьезной инфекции (см. раздел 4.8).

При применении препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией отмечались случаи реактивация вируса гепатита В, включая фульминантный гепатит с летальным исходом. Большинство из этих пациентов также получали цитотоксическую химиотерапию. 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.

При пострегистрационном применении препарата Мабтера у пациентов с НХЛ очень редко наблюдались случаи ПМЛ (см. раздел 4.8). Большинство пациентов получали препарат Мабтера в комбинации с химиотерапией или в дополнение к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

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

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.

Иммунизация

Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения препаратом Мабтера у пациентов с НХЛ 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 в лекарственной форме для в/в введения, наблюдалось снижение частоты ответа на введение столбнячного анатоксина (16% против 81%) и КНЛ-неоантигена (КНЛ-гемоцианин моллюска фиссурелии) (4% против 69%, критерий оценки – более чем 2-кратное повышение титра антител) по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев, соответственно.

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.

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные о лекарственных взаимодействиях препарата Мабтера ограничены.

Одновременное применение препарата Мабтера не влияло на фармакокинетику флударабина или циклофосфамида. Также не отмечалось явного влияния флударабина или циклофосфамида на фармакокинетику препарата Мабтера.

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.

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

В исследованиях у животных не наблюдалось негативного воздействия ритуксимаба или рекомбинантной человеческой гиалуронидазы (гHuPH20) на репродуктивные органы.

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

Исследований влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось, однако доступные в настоящее время данные по фармакологической активности и нежелательным реакциям (НР) свидетельствуют о том, что препарат Мабтера не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В ходе программы разработки профиль безопасности препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения был сопоставим с профилем безопасности препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения, за исключением местных реакций со стороны кожи. При п/к введении препарата Мабтера местные реакции со стороны кожи, включая реакции в месте введения, наблюдались очень часто. В клиническом исследовании 3 фазы SABRINA (BO22334) местные реакции со стороны кожи регистрировались у до 20% пациентов, получающих препарат Мабтера п/к. Чаще всего местные реакции со стороны кожи у пациентов в группе препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения включали эритему в месте инъекции (13%), боль в месте инъекции (7%), отечность в месте инъекции (4%).

В большинстве случаев явления были легкой или средней степени тяжести, за исключением одного пациента, у которого отмечалась местная реакция со стороны кожи 3 степени тяжести (сыпь в месте инъекции), возникшая после первого п/к введения препарата Мабтера (цикл 2). Местные реакции со стороны кожи любой степени тяжести при введении препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения чаще всего возникали при первом п/к введении препарата (цикл 2) и следующим за ним вторым, частота возникновения снижалась с последующими инъекциями.

НР, отмечавшиеся при применении препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения

Риск развития острых реакций, связанных с введением препарата при использовании лекарственной формы для п/к введения, оценивали в двух открытых клинических исследованиях: у пациентов с ФЛ в рамках индукционной и поддерживающей терапий (SABRINA/BO22334) и у пациентов в рамках только поддерживающей терапии (SparkThera/BP22333). В клиническом исследовании SABRINA тяжелые реакции, связанные с введением препарата (≥ 3 степени тяжести), были зарегистрированы у двух пациентов (2%) после п/к введения препарата и включали сыпь в месте инъекции и сухость во рту 3 степени тяжести. В клиническом исследовании SparkThera тяжелые реакции, связанные с введением препарата, не зарегистрированы.

НР, отмечавшиеся при применении препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения

Опыт применения препарата при НХЛ и хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ)

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 и существенно уменьшалась при последующих инфузиях препарата и составила менее 1% после применения восьмой дозы препарата Мабтера.

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

Наиболее часто сообщались/наблюдались следующие серьезные НР:

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

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

Данные по частоте возникновения НР, отмеченных при применении препарата Мабтера в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией, обобщены в таблице 1.

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

Для НР, отмеченных только в период пострегистрационного наблюдения и частоту возникновения которых на основании имеющихся данных оценить невозможно, указано «частота неизвестна», см. сноски.

Табличное резюме нежелательных реакций

Таблица 1. 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.

Системно-органная классификация 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		энтеровирусный менингоэнцефалит ^{2,3}
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нейтропения, лейкопения, +фебрильная нейтропения, +тромбоцитопения	анемия, +панцитопения, +гранулоцитопения	нарушения свертываемости крови, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лимфаденопатия		транзиторное повышение сывороточных уровней IgM ⁴	отсроченная нейтропения ⁴
Нарушения со стороны иммунной системы	ИР ⁵ , ангионевротический отек	гиперчувствительность		анафилаксия	СЛО, СВЦ ⁵ , сывороточная болезнь	связанная с инфузией острая обратимая тромбоцитопения ⁵

Нарушения метаболизма и питания		гипергликемия, снижение массы тела, периферический отек, отек лица, повышение активности ЛДГ, гипокальциемия				
Психические нарушения			депрессия, нервозность			
Нарушения со стороны нервной системы		парестезия, гипестезия, возбуждение, бессонница, вазодилатация, головокружение, тревога	дисгевзия		периферическая нейропатия, паралич лицевого нерва ⁶	невропатия черепно-мозговых нервов, потеря других видов чувствительности ⁶
Нарушения со стороны органа зрения		нарушение слезоотделения, конъюнктивит			тяжелая 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), лейкоцитарный васкулит	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		бронхоспазм ⁵ , респираторные заболевания, боли в грудной клетке, одышка, усиление кашля, ринит	бронхиальная астма, облитерирующий бронхит, 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 хронического лимфолейкоза 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 невралгии 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, включавших препарат Мабтера для в/в введения, более чем у 50% пациентов отмечались 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 СЛЮ.

Тяжелые ИР (такие как бронхоспазм, артериальная гипотензия) возникали в до 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, СЛЮ, 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 серьезные 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 серьезных вирусных инфекций являются инфекции, вызванные герпесвирусами (цитомегаловирус, ветряная оспа и вирус простого герпеса), 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.

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]; нейтропения [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]. Тем не менее, более высокая частота развития нейтропении у пациентов, получавших препарат Мабтера в комбинации с химиотерапией, не ассоциировалась с повышением частоты возникновения инфекций и инвазий по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. 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 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 этим симптомами. Транзиторное повышение концентрации IgM обычно возвращается к минимальному исходному значению через 4 месяца.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

НР со стороны сердца и сосудов были отмечены у 18.8% пациентов в ходе клинических исследований монотерапии препаратом Мабтера. Наиболее часто встречались артериальная гипотензия и гипертензия. В единичных случаях во время инфузии препарата в лекарственной форме для в/в введения наблюдалось нарушение сердечного ритма 3 или 4 степени тяжести (включая желудочковую и суправентрикулярную тахикардию) и стенокардия. В ходе поддерживающей терапии частота нарушений со стороны сердца и сосудов 3 и 4 степеней тяжести была сопоставима в группе наблюдения и в группе терапии препаратом Мабтера. Нарушения со стороны сердца (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.

Нарушения со стороны дыхательной системы

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, 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 артериальной гипертензией. 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/рефрактерной 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).

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

Пожилый 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).

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 Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелди Иманова, д. 13

тел. +7 (7172) 235 135

e-mail: farm@dari.kz

www.ndda.kz

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: info@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Информация о применении препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в дозах, превышающих рекомендованную, в клинических исследованиях у людей ограничена. На сегодняшний день максимальная доза препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения составляла 5000 мг (2250 мг/м²) у пациентов с ХЛЛ в исследовании с увеличением дозы. Дополнительных сигналов безопасности не выявлено.

В случае передозировки следует немедленно остановить инфузию и тщательно наблюдать за состоянием пациента.

В клиническом исследовании препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения SABRINA (BO22334) зарегистрированы 3 эпизода случайной передозировки при в/в введении дозы 2780 мг препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения, не сопровождавшиеся какими-либо последствиями. В случае передозировки препарата Мабтера или медицинской ошибки следует тщательно наблюдать за состоянием пациента.

При пострегистрационном применении сообщалось о пяти случаях передозировки препарата Мабтера. В трех случаях о развитии нежелательных явлений не сообщалось. В двух случаях нежелательных явления включали гриппоподобный синдром при введении ритуксимаба в дозе 1.8 г и дыхательную недостаточность с летальным исходом при введении ритуксимаба в дозе 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

Препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения содержит рекомбинантную человеческую гиалуронидазу (rHuPH20) – фермент, используемый для увеличения дисперсии и абсорбции совместно применяемых лекарственных средств при п/к введении.

Ритуксимаб специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 – негликозилированным фосфопротеином, расположенным на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах. Этот антиген экспрессируется более чем в 95% случаев при В-клеточных НХЛ.

Антиген CD20 обнаруживают как на здоровых, так и на злокачественных клетках, но он отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках или клетках других тканей. 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.

Fab-домен ритуксимаба связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах, и Fc-домен может инициировать иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность, обусловленную связыванием C1q, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, опосредованную одним или несколькими рецепторами Fcγ на поверхности гранулоцитов, макрофагов и NK-клеток. Было установлено, что связывание ритуксимаба с антигеном CD20 на В-лимфоцитах индуцирует гибель клеток вследствие апоптоза.

Фармакодинамические эффекты

Число В-клеток в периферической крови снижается ниже нормы после первого введения препарата Мабтера. У пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями восстановление числа В-клеток начиналось в течение 6 месяцев лечения и, как правило, возвращалось к нормальным значениям в течение 12 месяцев после завершения терапии, однако у некоторых пациентов этот период может быть увеличен (медиана времени восстановления до 23 месяцев после завершения индукционной терапии). У пациентов с ревматоидным артритом внезапное истощение пула В-клеток в периферической крови наблюдалось после двух инфузий препарата Мабтера в дозе 1000 мг с интервалом 14 дней. Число В-клеток в периферической крови начинает увеличиваться с 24 недели, а признаки восстановления пула наблюдались у большинства пациентов к 40 неделе, независимо от того вводился ли препарат Мабтера в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность и безопасность препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения при НХЛ

Клиническая эффективность и безопасность препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения при НХЛ основан на данных клинического исследования III фазы (SABRINA/BO22334) у пациентов с ФЛ и исследования Ib фазы по подбору/подтверждению дозы (SparkThera/BP22333) у пациентов с ФЛ.

Исследование BO22334 (SABRINA)

Двухэтапное международное, многоцентровое, рандомизированное, контролируемое, открытое исследование III фазы проводили у пациентов с ранее нелеченной ФЛ с целью подтверждения не меньшей эффективности фармакокинетического профиля, а также изучения эффективности и безопасности препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в комбинации с СНОР или СVP по сравнению с препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в комбинации с СНОР или СVP.

Целью 1-го этапа было установление дозы ритуксимаба в лекарственной форме для п/к введения, обеспечивающей сравнимые сывороточные уровни минимальной концентрации (C_{trough}) препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения по сравнению с препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения при введении в рамках индукционной терапии каждые 3 недели (см. раздел 5.2). В 1-й этап были включены ранее нелеченные пациенты ($n=127$) с CD20-положительной ФЛ 1, 2 или 3а степени.

Целью 2-го этапа было получение дополнительных данных по эффективности и безопасности ритуксимаба для п/к введения по сравнению с ритуксимабом для в/в введения при применении дозы 1400 мг для п/к введения, установленной на 1-м этапе. Во 2-й этап включали ранее нелеченных пациентов ($n=283$) с CD20-положительной ФЛ 1, 2 или 3а степени.

Общий дизайн исследования был идентичным на обоих этапах, и пациенты были рандомизированы в следующие две группы терапии:

- Группа препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения ($n=205$): первый цикл – препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в введения + 7 циклов препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в комбинации с химиотерапией СНОР или СVP каждые 3 недели в течение до 8 циклов.

Препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в введения применяли в стандартной дозе 375 мг/м² ППТ.

Препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения вводили в фиксированной дозе 1400 мг.

Пациентов, достигших, как минимум, частичного ответа (ЧО), переводили на поддерживающую терапию препаратом Мабтера в лекарственной форме для п/к введения один раз каждые 8 недель в течение 24 месяцев.

- Группа препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения ($n=205$): 8 циклов препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в комбинации с химиотерапией СНОР или СVP каждые 3 недели (до 8 циклов).

Препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в введения применяли в стандартной дозе 375 мг/м² ППТ.

Пациентов, достигших, как минимум, ЧО, переводили на поддерживающую терапию препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения один раз каждые 8 недель в течение 24 месяцев.

Ключевые результаты оценки эффективности сводного анализа 410 пациентов на 1-м и 2-м этапах исследования SABRINA приведены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты оценки эффективности в исследовании SABRINA (BO22334) (популяция в соответствии с назначенным лечением).

	1-й и 2-й этапы в совокупности N=410
--	---

		Ритуксимаб в лекарственной форме для в/в введения (n=205)	Ритуксимаб в лекарственной форме для п/к введения (n=205)
ЧОО^а	Точечная оценка	84.9% (n=174)	84.4% (n=173)
	95% ДИ	[79.2%, 89.5%]	[78.7%, 89.1%]
ЧПО	Точечная оценка	31.7% (n=65)	32.2% (n=66)
	95% ДИ	[25.4%, 38.6%]	[25.9%, 39.1%]
ВБП^б	Доля с ВБП	34.6% (n=71)	31.7% (n=65)
	Отношение рисков (95% ДИ)	0.90 [0.64%, 1.26%]	

ЧОО – частота общего ответа

ЧПО – частота полного ответа

ВБП – выживаемость без прогрессирования (доля с событием «прогрессирование/рецидив заболевания или смерть по любой причине»)

а – по завершении индукционной терапии

б – на момент итогового анализа (медиана длительности последующего наблюдения: 58 месяцев)

Исследовательский анализ показал, что частота ответа в подгруппах по ППТ, химиотерапии и полу значимо не отличалась от таковой в популяции в соответствии с назначенным лечением.

Иммуногенность

Данные из программы разработки препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения показывают, что образование антител к ритуксимабу после п/к введения сопоставимо с таковым после в/в введения. В исследовании SABRINA (BO22334) частота образования/повышения антител к ритуксимабу была низкой и сопоставимой в группах в/в и п/к введения (1.9% по сравнению с 2% соответственно). Частота образования/повышения антител к rHuPH20 составляла 8% в группе в/в введения по сравнению с 15% в группе п/к введения, и ни у одного пациента с положительным результатом исследования на антитела к rHuPH20 не обнаружили нейтрализующие антитела.

Общая доля пациентов с обнаруженными антителами к rHuPH20 оставалась в целом постоянной в течение периода последующего наблюдения в обеих когортах. Клиническое значение образования антител к ритуксимабу или к rHuPH20 после терапии препаратом Мабтера в лекарственной форме для п/к введения неизвестно.

Наличие антител к ритуксимабу или антител к rHuPH20 не оказывало явного влияния на безопасность или эффективность.

Клиническая эффективность и безопасность препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения при НХЛ

ФЛ

- Первоначальная терапия в комбинации с химиотерапией

В открытом, рандомизированном исследовании в общей сложности 322 ранее нелеченных пациента с ФЛ были рандомизированы либо в группу введения химиотерапии по схеме CVR (циклофосфамид 750 мг/м², винкристин 1.4 мг/м² до максимально 2 мг в 1-й день и преднизолон 40 мг/м²/день в дни 1–5) каждые 3 недели в течение 8 циклов, либо в группу

лечения препаратом Мабтера в дозе 375 мг/м² в комбинации со схемой CVP (R-CVP). Препарат Мабтера вводили в первый день каждого цикла лечения. В общей сложности 321 пациент получил лечение (162 R-CVP, 159 CVP), и их данные были включены в анализ эффективности. Медиана длительности последующего наблюдения пациентов составила 53 месяца. Лечение по схеме R-CVP обеспечило значимое превосходство по сравнению со схемой CVP в отношении достижения первичной конечной точки – времени до появления признаков неэффективности лечения (27 месяцев в сравнении с 6.6 месяца, $p < 0.0001$, лог-ранговый критерий). Доля пациентов с ответом опухоли [ПО, ПО неподтвержденный (ПОН/п), ЧО] в группе R-CVP (80.9%) была значимо больше ($p < 0.0001$, критерий хи-квадрат), чем в группе CVP (57.2%). Лечение по схеме R-CVP значимо увеличило время до прогрессирования заболевания или наступления смерти по сравнению со схемой CVP: 33.6 месяцев и 14.7 месяцев соответственно ($p < 0.0001$, лог-ранговый критерий). Медиана длительности ответа составляла 37.7 месяцев в группе R-CVP и 13.5 месяцев в группе CVP ($p < 0.0001$, лог-ранговый критерий).

Различие между группами лечения в отношении общей выживаемости показало значимое клиническое отличие ($p = 0.029$, лог-ранговый критерий со стратификацией по центру): частота выживаемости через 53 месяца составляла 80.9% у пациентов в группе R-CVP по сравнению с 71.1% у пациентов в группе CVP.

Результаты трех других рандомизированных исследований с применением препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией по схемам, отличным от CVP [CHOP, MCP (митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон), CHVP/интерферон- α (циклофосфамид, доксорубицин, этопозид, преднизолон + интерферон- α)] также продемонстрировали значимое улучшение частоты ответа, зависимых от времени параметров, а также общей выживаемости. Ключевые результаты всех четырех исследований представлены в таблице 3.

Таблица 3. Резюме ключевых результатов четырех рандомизированных исследований III фазы для оценки пользы препарата Мабтера в сочетании с различными схемами химиотерапии при ФЛ.

Исследование	Терапия, N	Медиана длительности последующего наблюдения, месяцы	ЧОО, %	ПО, %	Медиана ВНЛ/ВБП/БСВ, мес	Частота ОВ, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Медиана ВДП: 14.7 33.6 $p < 0.0001$	Через 53 месяца 71.1 80.9 $p = 0.029$
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Медиана ВНЛ: 2.6 года Не достигнута $p < 0.001$	Через 18 месяцев 90 95 $p = 0.016$
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Медиана ВБП: 28.8 Не достигнута $p < 0.0001$	Через 48 месяцев 74 87 $p = 0.0096$

Исследование	Терапия, N	Медиана длительности последующего наблюдения, месяцы	ЧОО, %	ПО, %	Медиана ВНЛ/ВБП/БСВ, мес	Частота ОВ, %
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Медиана БСВ: 36 Не достигнута p<0.0001	Через 42 месяца 84 91 p = 0.029

БСВ – бессобытийная выживаемость

ВДП – время до прогрессирования заболевания или наступления смерти

ББП – выживаемость без прогрессирования

ВНЛ – время до появления признаков неэффективности лечения

Частота ОВ – частота выживаемости на момент проведения анализов

- Поддерживающая терапия

- Ранее нелеченная ФЛ

В проспективном, открытом, международном, многоцентровом исследовании III фазы 1193 пациента с ранее нелеченной распространенной ФЛ получали индукционную терапию по схемам R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) или R-FCM (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид, митоксантрон) (n=44) по выбору исследователя. В общей сложности 1078 пациентов ответили на индукционную терапию, 1018 из них были рандомизированы на получение поддерживающей терапии препаратом Мабтера (n=505) или в группу наблюдения (n=513). Две группы лечения были хорошо сбалансированы в отношении исходных характеристик и статуса заболевания. Поддерживающая терапия препаратом Мабтера включала отдельную инфузию препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в дозе 375 мг/м² ППТ, проводимую каждые 2 месяца вплоть до прогрессирования заболевания или максимум в течение двух лет.

Заранее определенный первичный анализ был проведен, когда медиана длительности последующего наблюдения составила 25 месяцев после рандомизации. Поддерживающая терапия препаратом Мабтера привела к клинически и статистически значимому улучшению в отношении первичной конечной точки – выживаемости без прогрессирования (ВБП) по оценке исследователя у пациентов с ранее нелеченной ФЛ по сравнению с группой наблюдения (таблица 4).

Значимое улучшение после поддерживающей терапии препаратом Мабтера также наблюдалось при первичном анализе вторичных конечных точек – бессобытийной выживаемости (БСВ), времени до следующего противопухлякового лечения (ВСПЛЛ), времени до следующей химиотерапии (ВСХТ) и частоты общего ответа (ЧОО) (таблица 4).

Результаты, полученные у пациентов из исследования с расширенным периодом последующего наблюдения (медиана длительности последующего наблюдения – 9 лет), подтвердили долгосрочную пользу поддерживающей терапии препаратом Мабтера в отношении ВБП, БСВ, ВСПЛЛ и ВСХТ (таблица 4).

Таблица 4. Обзор результатов по эффективности поддерживающей терапии препаратом Мабтера в сравнении с группой наблюдения на момент определенного протоколом первичного анализа и заключительного анализа через 9 лет (медиана длительности

последующего наблюдения).

	Первичный анализ (медиана длительности ПН: 25 месяцев)		Заключительный анализ (медиана длительности ПН: 9.0 года)	
	Наблюдение N=513	Мабтера N=505	Наблюдение N=513	Мабтера N=505
Первичная эффективность				
Выживаемость без прогрессирования (медиана)	Н/Д	Н/Д	4.06 года	10.49 года
Значение p согласно лог-ранговому критерию	<0.0001		<0.0001	
Отношение рисков (95% ДИ) снижение риска	0.50 (0.39–0.64) 50%		0.61 (0.52–0.73) 39%	
Вторичные показатели эффективности				
Общая выживаемость (медиана)	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Значение p согласно лог-ранговому критерию	0.7246		0.7948	
Отношение рисков (95% ДИ) снижение риска	0.89 (0.45–1.74) 11%		1.04 (0.77–1.40) -6%	
Бессобытийная выживаемость (медиана)	38 месяцев	Н/Д	4.04 года	9.25 года
Значение p согласно лог-ранговому критерию	<0.0001		<0.0001	
Отношение рисков (95% ДИ) снижение риска	0.54 (0.43–0.69) 46%		0.64 (0.54–0.76) 36%	
ВСПЛЛ (медиана)	Н/Д	Н/Д	6.11 года	Н/Д
Значение p согласно лог-ранговому критерию	0.0003		<0.0001	
Отношение рисков (95% ДИ) снижение риска	0.61 (0.46–0.80) 39%		0.66 (0.55–0.78) 34%	
ВСХТ (медиана)	Н/Д	Н/Д	9.32 года	Н/Д
Значение p согласно лог-ранговому критерию	0.0011		0.0004	
Отношение рисков (95% ДИ) снижение риска	0.60 (0.44–0.82) 40%		0.71 (0.59–0.86) 39%	
Частота общего ответа*	55%	74%	61%	79%
значение p по критерию хи-квадрат	<0.0001		<0.0001	
отношение шансов (95% ДИ)	2.33 (1.73–3.15)		2.43 (1.84–3.22)	
Частота полного ответа (ПО/ПОн/п)*	48%	67%	53%	72%
значение p по критерию хи-квадрат	<0.0001		<0.0001	
отношение шансов (95% ДИ)	2.21 (1.65–2.94)		2.34 (1.80–3.03)	

* на момент окончания поддерживающей терапии/наблюдения; результаты заключительного анализа основываются на медиане длительности последующего наблюдения – 73 месяца.

ПН: последующее наблюдение; Н/Д: не достигнуто на момент среза клинических данных, ВСХТ: время до следующей химиотерапии; ВСПЛЛ: время до следующего противопролиiferационного лечения.

Поддерживающая терапия препаратом Мабтера привела к стойкому улучшению во всех заранее определенных изученных подгруппах: по полу (мужской, женский), возрасту (<60 лет, ≥60 лет), международному прогностическому индексу для ФЛ (FLIPI) (≤1, 2 или ≥ 3), индукционной терапии (R-CHOP, R-CVP или R-FCM), и оно не зависело от качества ответа на индукционную терапию (ПО/ПОн/п или ЧО). Поисковые анализы эффективности

поддерживающей терапии продемонстрировали менее выраженный эффект у пожилых пациентов (>70 лет), однако размеры выборок были небольшими.

○ *Рецидивирующая/рефрактерная ФЛ*

В проспективном, открытом, международном, многоцентровом исследовании III фазы 465 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ФЛ были рандомизированы на первом этапе на получение индукционной терапии либо по схеме СНОР (n=231), либо по схеме препарат R-СНОР (n=234). Две группы лечения были хорошо сбалансированы в отношении исходных характеристик и статуса заболевания. В общей сложности 334 пациента, достигших полной или частичной ремиссии после завершения индукционной терапии, были рандомизированы на втором этапе на получение поддерживающей терапии препаратом Мабтера (n=167) или в группу наблюдения (n=167). Поддерживающая терапия препаратом Мабтера включала отдельную инфузию препарата Мабтера в дозе 375 мг/м² ППТ, проводимую каждые 3 месяца вплоть до прогрессирования заболевания или максимум в течение двух лет.

В заключительный анализ эффективности были включены все пациенты, рандомизированные в обеих частях исследования. После медианы периода наблюдения в 31 месяц у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ФЛ, рандомизированных в фазу индукционной терапии, схема R-СНОР привела к значимому улучшению исхода по сравнению со схемой СНОР (см. таблицу 5).

Таблица 5. Фаза индукционной терапии: обзор результатов по эффективности схемы СНОР в сравнении со схемой R-СНОР (медиана периода наблюдения 31 месяц).

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

1) Расчетные показатели вычислялись по отношению рисков

2) Последний ответ опухоли согласно оценке исследователем. «Первичный» статистический критерий для «ответа» представлял собой критерий тенденции ПО в сравнении с ЧО и отсутствием ответа (p<0.0001).

Сокращения: Н/Д = нет данных; ЧОО: частота общего ответа; ПО: полный ответ; ЧО: частичный ответ

У пациентов, рандомизированных в фазу поддерживающей терапии в рамках исследования, медиана периода наблюдения составляла 28 месяцев после рандомизации на получение поддерживающей терапии. Поддерживающая терапия препаратом Мабтера вызывала 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 группой только наблюдения (p<0.0001, лог-ранговый критерий). Медиана ВБП составляла 42.2 месяца в группе поддерживающей терапии препаратом Мабтера по сравнению с 14.3 месяца в группе наблюдения. Риск прогрессирования заболевания или смерти, определенный методом анализа регрессии Кокса, при проведении поддерживающей терапии препаратом Мабтера снижался на 61% по сравнению с группой наблюдения (95% ДИ: 45–72%). Частота выживаемости без прогрессирования, рассчитанная методом Каплана-Мейера, через 12 месяцев составила 78% в группе поддерживающей терапии препаратом Мабтера и 57% в группе наблюдения. Анализ общей выживаемости подтвердил значимую пользу поддерживающей терапии препаратом Мабтера по сравнению с наблюдением (p=0.0039, лог-ранговый критерий). Поддерживающее лечение препаратом Мабтера уменьшало риск смерти на 56% (95% ДИ: 22–75%).

Таблица 6. Фаза поддерживающей терапии: обзор результатов по эффективности препарата Мабтера в сравнении с группой наблюдения (медиана периода наблюдения 28 месяцев).

Показатель эффективности	Медиана времени до события, рассчитанная методом Каплана-Мейера (месяцы)			Снижение риска
	Наблюдение (N=167)	Мабтера (N=167)	Значение p согласно лог-ранговому критерию	
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)	14.3	42.2	<0.0001	61%
Общая выживаемость	Н/Д	Н/Д	0.0039	56%
Время до нового противопролиферативного лечения	20.1	38.8	<0.0001	50%
Безрецидивная выживаемость ^a	16.5	53.7	0.0003	67%
Анализ по подгруппам ВБП				
CHOP	11.6	37.5	<0.0001	71%
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	46%
ПО	14.3	52.8	0.0008	64%
ЧО	14.3	37.8	<0.0001	54%
ОВ				
CHOP	Н/Д	Н/Д	0.0348	55%
R-CHOP	Н/Д	Н/Д	0.0482	56%

НД: не достигнуто; ^a: применимо только к пациентам, достигшим ПО

Польза поддерживающей терапии препаратом Мабтера была подтверждена во всех проанализированных подгруппах вне зависимости от схемы индукционной терапии (СНОР или R-СНОР) или качества ответа на индукционную терапию (ПО или ЧО) (таблица 6). Поддерживающая терапия препаратом Мабтера значительно увеличивала медиану ВБП у пациентов, давших ответ на индукционную терапию по схеме СНОР (медиана ВБП 37.5 месяца по сравнению с 11.6 месяца; $p < 0.0001$), а также у давших ответ на индукционную терапию по схеме R-СНОР (медиана ВБП 51.9 месяца по сравнению с 22.1 месяца; $p = 0.0071$). Хотя подгруппы были небольшими, поддерживающая терапия препаратом Мабтера также обеспечила значимое улучшение в отношении общей выживаемости как у пациентов, давших ответ на схему СНОР, так и у пациентов, давших ответ на схему R-СНОР, хотя, чтобы подтвердить это наблюдение, необходим более продолжительный период наблюдения.

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома

В рандомизированном, открытом исследовании в общей сложности 399 ранее не получавших лечение пожилых пациентов (в возрасте 60-80 лет) с диффузной В-крупноклеточной лимфомой получали стандартную химиотерапию по схеме СНОР (циклофосамид 750 мг/м², доксорубицин 50 мг/м², винкристин 1,4 мг/м² до максимальной дозы 2 мг в 1-й день, а также преднизолон 40 мг/м²/день в 1-5-й дни) каждые 3 недели в течение 8 циклов, либо препарат Мабтера в дозе 375 мг/м² плюс схема СНОР (R-СНОР). Препарат Мабтера вводили в первый день цикла лечения.

Заключительный анализ эффективности включал всех рандомизированных пациентов (197 СНОР, 202 R-СНОР), медиана длительности последующего наблюдения составляла приблизительно 31 месяц. Две группы лечения были хорошо сбалансированы в отношении исходных характеристик заболевания и статуса заболевания. Заклучительный анализ подтвердил, что лечение по схеме R-СНОР было связано с клинически и статистически значимым улучшением продолжительности бессобытийной выживаемости (первичный параметр эффективности, где событиями являлись смерть, рецидив или прогрессирование лимфомы, либо начало новой противолимфомной терапии) ($p=0.0001$). Медиана длительности бессобытийной выживаемости, рассчитанная методом Каплана-Мейера, составляла 35 месяцев в группе R-СНОР в сравнении с 13 месяцами в группе СНОР, что отражает снижение риска на 41%. Через 24 месяца расчетные показатели общей выживаемости составляли 68.2% в группе R-СНОР в сравнении с 57.4% в группе СНОР. Последующий анализ длительности общей выживаемости, проведенный при медиане длительности последующего наблюдения 60 месяцев, подтвердил пользу лечения по схеме R-СНОР по сравнению со схемой СНОР ($p=0.0071$), отражающую снижение риска на 32%.

Анализ всех вторичных параметров (частота ответа, выживаемость без прогрессирования, выживаемость без признаков заболевания, длительность ответа) подтвердил эффект лечения по схеме R-СНОР в сравнении со схемой СНОР. Частота полного ответа после 8-го цикла составила 76.2% в группе R-СНОР и 62.4% в группе СНОР ($p=0.0028$). Риск прогрессирования заболевания был снижен на 46%, а риск рецидива – на 51%.

Во всех подгруппах пациентов (по полу, возрасту, скорректированному по возрасту международному прогностическому индексу (IPI), стадии по классификации Ann Arbor, общему состоянию по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), уровню бета 2 микроглобулина, активности ЛДГ, уровню альбумина, В-симптомам, наличию массивного поражения, экстранодального поражения, поражения костного мозга) отношение рисков для бессобытийной выживаемости и общей выживаемости (R-СНОР по сравнению с СНОР) были меньше 0.83 и 0.95 соответственно. Лечение по схеме R-СНОР сопровождалось улучшением исхода у пациентов и с высоким, и с низким риском согласно скорректированному по возрасту индексу IPI.

Клинические лабораторные показатели

Среди 67 пациентов, которым проводилась оценка на наличие антител против белков мыши, случаев ответа не регистрировали. Из 356 пациентов, у которых проводился анализ на наличие антител к препарату, у 1.1% (4 пациента) результаты были положительными.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Фармакокинетику ритуксимаба у пациентов с ФЛ после однократного введения препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в дозе 375 мг/м², 625 мг/м² и 800 мг/м² сравнивали с фармакокинетикой препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в дозе 375 мг/м². При подкожном введении ритуксимаб всасывается медленно, достигая максимальной концентрации примерно через 3 дня после введения. По данным популяционного фармакокинетического анализа абсолютную биодоступность определяли на уровне 64.6%. Экспозиция ритуксимаба увеличивалась пропорционально дозе в диапазоне доз для п/к введения от 375 мг/м² до 800 мг/м². Фармакокинетические параметры, такие как клиренс, объем распределения и период полувыведения, были сравнимыми для обеих лекарственных форм.

Исследование BP22333 (SparkThera)

Исследование BP22333 (SparkThera) – это двухэтапное исследование Ib фазы по изучению фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата Мабтера в лекарственной форме для подкожного введения у пациентов с ФЛ в рамках поддерживающей терапии.

На 2-м этапе препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в фиксированной дозе 1400 мг вводили посредством подкожной инъекции во время поддерживающей терапии после, как минимум, одного цикла терапии препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения пациентам с ФЛ, ранее ответившим на индукционную терапию препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения.

Сравнение прогнозных данных по медиане максимальной концентрации (C_{max}) для препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения и для в/в введения приведено в таблице 7.

Таблица 7. Исследование BP22333 (SparkThera): абсорбция – фармакокинетические параметры препарата Мабтера для п/к введения по сравнению с препаратом Мабтера для в/в введения

	Препарат Мабтера для п/к введения	Препарат Мабтера для в/в введения
Прогнозная медиана C_{max} (1 раз/2 мес), мкг/мл	201	209
Прогнозная медиана C_{max} (1 раза/3 мес), мкг/мл	189	184

Медиана времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) для препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения составляла приблизительно 3 дня. T_{max} у лекарственной формы для в/в введения отмечали приблизительно в конце инфузии.

Исследование BO22334 (SABRINA)

Препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в фиксированной дозе 1400 мг вводили в течение 6 циклов подкожно во время индукции с интервалом в 3 недели после первого цикла терапии препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения у ранее нелеченных пациентов с ФЛ в комбинации с химиотерапией. Сывороточная C_{max} ритуксимаба в цикле 7 была сходной в двух группах терапии, средние геометрические (CV%) значения для препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения и для препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения составили 250.63 (19.01) мкг/мл и 236.82 (29.41) мкг/мл соответственно; итоговое соотношение средних геометрических значений ($C_{max, п/к}/C_{max, в/в}$) составило 0.941 (90% ДИ: 0.872, 1.015).

На основании популяционного фармакокинетического анализа абсолютная биодоступность была оценена в 64.6% (95% ДИ: 63.4 – 65.9).

Распределение/элиминация

Средние геометрические значения минимальной концентрации (C_{trough}) ритуксимаба в сыворотке крови и средние геометрические значения площади под кривой «концентрация-время» в пределах интервала дозирования τ (AUC_{τ}) в исследованиях BP22333 и BO22334 представлены в таблице 8.

Таблица 8. Распределение/элиминация - Фармакокинетические параметры препарата Мабтера для п/к введения и препарата Мабтера для в/в введения

Исследование BP22333 (SparkThera)				
	Среднее геометрическое C_{trough} (1 раз/2 мес), мкг/мл	Среднее геометрическое C_{trough} (1 раз/3 мес), мкг/мл	Среднее геометрическое AUC_{τ} цикл 2 (1 раз/2 мес) мкг•сут/мл	Среднее геометрическое AUC_{τ} цикл 2 (1 раз/3 мес) мкг•сут/мл
Препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения	32.2	12.1	5430	5320
Препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в введения	25.9	10.9	4012	3947
Исследование BO22334 (SABRINA)				
	Среднее геометрическое значение Значения C_{trough} перед введением дозы в цикле 8 мкг/мл		Среднее геометрическое значение Значения AUC в цикле 7 мкг•сут/мл	
Препарат Мабтера в лекарственной форме для п/к введения	134.6		3778	
Препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в введения	83.1		2734	

В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с ФЛ, получавших препарат Мабтера п/к и/или в/в (однократную или многократные инфузии препарата Мабтера в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией), популяционные расчетные показатели неспецифического клиренса (CL_1), первичного специфического клиренса (CL_2), скорее всего подвергнувшегося влиянию В-клеток или опухолевой нагрузки, и объема распределения в центральном компартменте (V_1) составляли 0.200 л/сутки, 0.398 л/сутки и 4.54 л/сутки, соответственно. Расчетная медиана конечного периода полувыведения препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения составляла 34 дня (диапазон: 18.9 – 87.1 дня).

В окончательном анализе данных 399 пациентов, которым в исследовании BO22334 вводили препарат Мабтера п/к и/или в/в, средняя масса тела (в диапазоне) и ППТ составили 75.2 кг (от 43.9 до 142 кг) и 1.84 м² (от 1.34 до 2.51 м²) соответственно. Средний возраст (в диапазоне) составил 57 лет (от 28 до 86 лет).

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

В клиническом исследовании BO22334 отмечали связь между размером тела и отношениями экспозиции в цикле 7 (между терапией ритуксимабом в лекарственной форме для п/к введения в дозе 1400 мг 1 раз/3 мес и терапией ритуксимабом в лекарственной форме для в/в введения в дозе 375 мг/м² 1 раз/3 мес). Отношения C_{trough} составили 2.29, 1.31 и 1.41 у пациентов с малой, средней и большой ППТ соответственно (малая ППТ ≤ 1.70 м²; 1.70 м² < средняя ППТ < 1.90 м²; большая ППТ ≥ 1.90 м²). Соответствующие соотношения AUC_{τ} составляли 1.66; 1.17 и 1.32.

Признаков клинически значимой зависимости фармакокинетики ритуксимаба от возраста или пола не отмечалось.

Антитела к ритуксимабу выявили только у 22 пациентов, и они не приводили к клинически значимому увеличению клиренса в равновесном состоянии.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Ритуксимаб показал высокую специфичность в отношении антигена CD20 на поверхности В-клеток. Токсикологические исследования у яванских макак не выявили других эффектов, кроме ожидаемого истощения пула В-клеток в периферической крови и лимфоидных тканях.

Исследования репродуктивной токсичности были проведены у яванских макак в дозах до 100 мг/кг (введение доз с 20 по 50 день гестации) и не выявили признаков токсичности ритуксимаба в отношении плода. Тем не менее, в лимфоидных тканях плодов наблюдалось дозозависимое фармакологическое истощение пула В-клеток, которое сохранялось в постнатальном периоде и сопровождалось снижением уровня IgG у новорожденных животных. Число В-клеток у таких животных восстанавливалось в течение 6 месяцев после рождения, реакция на иммунизацию была в пределах нормы.

Стандартные исследования мутагенности не проводились, поскольку подобные тесты не релевантны для ритуксимаба. Долгосрочные исследования у животных для установления канцерогенного потенциала ритуксимаба не проводились.

Специальные исследования по оценке влияния ритуксимаба или гHuPH20 на фертильность не проводились. Исследования общей токсичности у яванских макак не выявили отрицательного воздействия на репродуктивные органы самцов или самок. Кроме того, не обнаружено влияния гHuPH20 на качество спермы.

В исследованиях эмбриофетального развития у мышей гHuPH20 вызывала снижение массы тела плодов и нарушения процесса имплантации зародыша при применении в дозах, значительно превышавших терапевтическую дозу у человека.

Данные, свидетельствующие о дисморфогенезе (тератогенезе) в результате системного воздействия гHuPH20, отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Рекомбинантная человеческая гиалуронидаза (гHuPH20)

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

α,α -трегалозы дигидрат

L-метионин

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не отмечалось случаев несовместимости препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения и полипропиленовых или поликарбонатных шприцев, игл для переноса и введения из нержавеющей стали и колпачком Луера с коническим отверстием из полиэтилена.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

После забора в шприц

После забора раствора в шприц препарат Мабтера, раствор для п/к введения, физически и химически стабилен в течение 48 ч при температуре от 2 до 8 °С или 8 ч при температуре 30 °С и дневном рассеянном свете.

Из соображений микробиологической безопасности препарат следует использовать немедленно. Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения препарата являются ответственностью пользователя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Не замораживать.

Условия хранения после забора раствора в шприц см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 1400 мг/11.7 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I ЕФ), укупороженный пробкой из бутылкаучука, ламинированного фторполимером, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. 1 флакон с препаратом 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 лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Следует использовать стерильную иглу и шприц для забора раствора для п/к введения из флакона.

Необходимо строго соблюдать следующие рекомендации по использованию и утилизации шприцев и игл:

- иглы и шприцы нельзя использовать повторно;
- использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость).

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

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 Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.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-№(004370)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Мабтера доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации):

https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC