

2036 Б-2021

Общая характеристика лекарственного препарата**P-Маб®****1. Наименование лекарственного препарата**

P-Маб, концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/10 мл, 500 мг/50 мл

2. Качественный и количественный состав

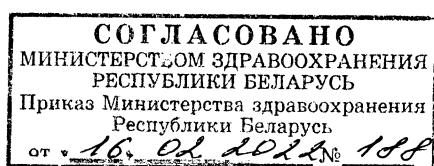
Каждый флакон 10 мл содержит 100 мг ритуксимаба.

Каждый флакон 50 мл содержит 500 мг ритуксимаба.

Вспомогательные вещества с известным эффектом

В 10 мл содержится 2,38 ммоль/л натрия. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

**3. Лекарственная форма**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная, от бесцветного до светло-жёлтого цвета жидкость.

4. Клинические данные**4.1 Показания к применению**

P-Маб® назначается у взрослых по следующим показаниям:

Неходжкинская лимфома (НХЛ)

- Фолликулярная лимфома III-IV стадии у ранее не получавших лечение пациентов, в комбинации с химиотерапией (ХТ).
- Поддерживающая терапия у пациентов с фолликулярной лимфомой после ответа на индукционную терапию.
- Монотерапия фолликулярной лимфомы III-IV стадии у пациентов с резистентностью к ХТ или у пациентов, которые находятся в стадии второго или последующего рецидива после ХТ.
- CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная НХЛ в комбинации с ХТ по схеме СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винクリстин, преднизолон).
- Ранее не леченная, распространённая CD-20-положительная диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), лейкоз/лимфома Беркитта (ЛЛБ) (острый лейкоз из зрелых В-клеток, В-ОЛ) или Беркиттподобная лимфома (БпЛ) в комбинации с ХТ у детей в возрасте ≥6 месяцев и <18 лет.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

- В комбинации с ХТ у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию, и с рецидивирующими/рефрактерными ХЛЛ. Существуют лишь ограниченные данные по эффективности и безопасности у пациентов, ранее получавших лечение моноклональными антителами, включая ритуксимаб, либо резистентных к предшествующему лечению ритуксимабом в комбинации с ХТ.

Ревматоидный артрит (РА)

- В комбинации с метотрексатом для лечения тяжёлого активного РА у взрослых пациентов, при неадекватном ответе или непереносимости других болезнь-

модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП), включая один или несколько препаратов из группы ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО).

При применении ритуксимаба в комбинации с метотрексатом продемонстрировано снижение скорости прогрессирования рентгенологически подтверждённой деструкции суставов, а также улучшение физической активности.

Гранулематоз с полиангитом (ГПА) и микроскопический полиангит (МПА)

- В комбинации с глюокортикоидами для лечения тяжёлого активного ГПА (гранулематоза Вегенера) и МПА у взрослых пациентов.
- В комбинации с глюокортикоидами для индукции ремиссии при тяжёлом активном ГПА (гранулематозе Вегенера) и МПА у детей в возрасте ≥ 2 лет и < 18 лет.

Пузырчатка обыкновенная (Pemphigus vulgaris)

- Среднетяжёлая и тяжёлая пузырчатка обыкновенная.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Ведение лекарственного препарата (ЛП) Р-Маб[®] следует проводить под тщательным наблюдением опытного медицинского работника в учреждении, где, при необходимости, можно незамедлительно провести реанимационные мероприятия (см. раздел 4.4).

Премедикация и профилактические мероприятия

Перед каждой инфузией ЛП Р-Маб[®] необходимо проводить премедикацию анальгетиком/антипиретиком и антигистаминным препаратом, например, парацетамолом и дифенгидрамином.

У взрослых пациентов с НХЛ и ХЛЛ следует оценивать необходимость премедикации глюокортикоидами, если Р-Маб[®] не применяется в комбинации с ХТ, содержащей глюокортикоиды.

У детей с НХЛ премедикацию парацетамолом и антигистаминным препаратом (дифенгидрамином или его аналогом) следует проводить за 30–60 минут до начала инфузии ЛП Р-Маб[®]. Кроме того, следует вводить преднизон, как указано в Таблице 1.

У пациентов с ХЛЛ для снижения риска возникновения синдрома лизиса опухоли рекомендуется обеспечение адекватной гидратации и профилактическое введение урикостатиков за 48 часов до начала терапии. У пациентов с ХЛЛ и уровнем лимфоцитов $> 25 \times 10^9 / \text{л}$ рекомендуется внутривенное введение преднизона/преднизолона в дозе 100 мг незадолго до инфузии ЛП Р-Маб[®] для снижения частоты и тяжести острых инфузионных реакций (ИР) и/или синдрома высвобождения цитокинов.

У пациентов с РА, ГПА или МПА, или вульгарной пузырчаткой следует проводить премедикацию 100 мг метилпреднизолона внутривенно за 30 мин до начала каждой инфузии ЛП Р-Маб[®] для уменьшения частоты и тяжести ИР.

У пациентов с ГПА или МПА рекомендуется вводить метилпреднизолон в дозе 1000 мг/день внутривенно на протяжении от 1 до 3 дней до первой инфузии ЛП Р-Маб[®] (последнее введение метилпреднизолона может быть выполнено в день первой инфузии ЛП Р-Маб[®]). Затем необходимо переводить пациента на пероральный приём преднизолона в дозе 1 мг/кг/день (но не более 80 мг/день) с постепенным снижением дозы в кратчайшие сроки, исходя из оценки клинической ситуации, во время и после 4-недельного индукционного курса лечения ЛП Р-Маб[®].

Во время и после завершения терапии ЛП Р-Маб[®] у взрослых пациентов с ГПА/МПА рекомендуется проведение профилактики пневмоцистной пневмонии (вызываемой *Pneumocystis jiroveci*) согласно локальным клиническим рекомендациям.

Дети

У детей с ГПА или МПА перед первой инфузией ЛП Р-Маб[®] следует вводить метилпреднизолон внутривенно на протяжении трёх дней по 30 мг/кг/день (но не более 1 г/день) для лечения симптомов тяжёлых васкулитов. Перед первой инфузией ЛП Р-Маб[®] можно вводить до трёх дополнительных доз метилпреднизолона по 30 мг/кг/день внутривенно. После завершения внутривенного введения метилпреднизолона пациенты должны получать преднизон перорально в дозе 1 мг/кг/день (не более 60 мг/день) с постепенным снижением дозы в кратчайшие сроки, исходя из оценки клинической ситуации.

Во время и после завершения терапии ЛП Р-Маб[®] у детей с ГПА/МПА рекомендуется проведение профилактики пневмоцистной пневмонии (вызываемой *Pneumocystis jiroveci*) в зависимости от ситуации.

Режим дозирования

Важно проверять информацию на этикетке с флаконом лекарственного препарата, чтобы убедиться, что форма выпуска (для внутривенного введения) и дозировка соответствуют назначенным пациенту.

НХЛ**Фолликулярная НХЛ****Комбинированное лечение**

Рекомендуемая доза ЛП Р-Маб[®] в комбинации с ХТ для индукционной терапии у пациентов, ранее не получавших терапию, или при рецидивирующем/рефрактерном течении фолликулярной лимфомы составляет 375 мг/м² ППТ площади поверхности тела (ППТ) на цикл, общим количеством до 8 циклов.

Р-Маб[®] следует вводить в 1-й день каждого цикла ХТ, после внутривенного введения глюокортикоида в качестве компонента терапии в случае необходимости.

Поддерживающая терапия

- *Ранее не леченная фолликулярная лимфома*

Рекомендуемая доза ЛП Р-Маб[®] в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ранее не леченной фолликулярной лимфомой, ответивших на индукционную терапию, составляет 375 мг/м² ППТ 1 раз в 2 месяца (начиная через 2 месяца после введения последней дозы индукционной терапии) до прогрессирования заболевания или в течение не более 2 лет (12 инфузий суммарно).

- *Рецидивирующая/рефрактерная лимфома*

Рекомендуемая доза ЛП Р-Маб[®] в качестве поддерживающей терапии у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением фолликулярной лимфомы, ответивших на индукционную терапию составляет 375 мг/м² ППТ 1 раз в 3 месяца (начиная через 3 месяца после введения последней дозы индукционной терапии) до прогрессирования заболевания или в течение не более 2 лет (8 инфузий суммарно).

Монотерапия

- *Рецидивирующая/рефрактерная фолликулярная лимфома*

Рекомендуемая доза монотерапии ЛП Р-Маб[®] в качестве индукционной терапии у взрослых пациентов с фолликулярной лимфомой III-IV стадии, резистентных к ХТ, или с рецидивирующим течением после ХТ составляет 375 мг/м² ППТ в виде внутривенной инфузии 1 раз в неделю на протяжении 4 недель.

Для повторного курса монотерапии ЛП Р-Маб[®] у пациентов с рецидивирующими/рефрактерным течением фолликулярной лимфомы, ответивших на предыдущую монотерапию ЛП Р-Маб[®], рекомендуемая доза составляет 375 мг/м² ППТ в виде внутривенной инфузии 1 раз в неделю на протяжении 4 недель.

Диффузная В-крупноклеточная НХЛ у взрослых

Р-Маб[®] следует применять в комбинации с ХТ по схеме СНОР. Рекомендуемая доза составляет 375 мг/м² ППТ в 1-й день каждого цикла ХТ после внутривенного введения глюкокортикоидного компонента схемы СНОР в течение 8 циклов. Эффективность и безопасность ритуксимаба в комбинации с другими видами ХТ при диффузной В-крупноклеточной НХЛ не установлены.

Коррекция дозы во время лечения

Не рекомендуется снижать дозу ЛП Р-Маб[®]. Если Р-Маб[®] вводится в комбинации с ХТ, снижение дозы химиотерапевтических средств проводят в соответствии со стандартными рекомендациями.

ХЛЛ

Рекомендуемая доза ЛП Р-Маб[®] в комбинации с ХТ у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию, и при рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ составляет 375 мг/м² ППТ в день 0 1-го цикла, затем 500 мг/м² ППТ в 1-й день каждого последующего цикла, на протяжении 6 циклов. ХТ проводят после инфузии ЛП Р-Маб[®].

РА

Пациентам, получающим Р-Маб[®], следует выдавать Памятку для пациента при каждой инфузии.

Один курс терапии ЛП Р-Маб[®] состоит из двух внутривенных инфузий по 1000 мг. Вторая инфузия вводится через 2 недели после первой.

Необходимость в повторных курсах терапии следует оценивать через 24 недели после предыдущего курса. Повторный курс проводится при наличии остаточной активности заболевания, в противном случае его следует отложить до возобновления активности заболевания.

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

ГПА (грануллематоз Вегенера) и МПА

Пациентам, получающим Р-Маб[®], следует выдавать Памятку для пациента при каждой инфузии.

Индукция ремиссии у взрослых

Рекомендуемая доза ЛП Р-Маб[®] для достижения ремиссии у пациентов с ГПА и МПА составляет 375 мг/м² ППТ 1 раз в неделю в течение 4 недель (4 инфузии суммарно).

Поддерживающая терапия у взрослых

После индукции ремиссии с помощью ЛП Р-Маб[®] поддерживающую терапию у пациентов с ГПА и МПА следует начинать не ранее, чем через 16 недель после проведения последней инфузии ЛП Р-Маб[®].

После индукции ремиссии с помощью других стандартных иммунодепрессантов, поддерживающую терапию ЛП Р-Маб[®] следует начинать в течение 4 недель после наступления ремиссии заболевания.

P-Маб[®] следует вводить в виде двух внутривенных инфузий в дозе 500 мг с интервалом в 2 недели, а затем в виде внутривенной инфузии в дозе 500 мг каждые 6 месяцев. Пациенты должны получать лечение препаратором P-Маб[®] в течение 24 месяцев после достижения ремиссии (отсутствие клинических признаков и симптомов). Для пациентов, у которых может существовать более высокий риск рецидива, лечащему врачу следует рассмотреть вариант проведения более длительной поддерживающей терапии с помощью ЛП Р-Маб[®] (вплоть до 5 лет).

Пузырчатка обыкновенная

Пациентам, получающим Р-Маб[®], следует выдавать Памятку для пациента при каждой инфузии.

Рекомендуемый режим дозирования ЛП Р-Маб[®] для терапии пузырчатки обыкновенной: 1-я внутривенная инфузия 1000 мг, затем через две недели – 2-я внутривенная инфузия 1000 мг, в комбинации с курсом глюкокортикоидов, доза которых постепенно снижается.

Поддерживающее лечение

Поддерживающая инфузия 500 мг внутривенно проводится на 12-м и 18-м месяце, а затем каждые 6 месяцев, если это окажется необходимым по результатам клинической оценки.

Лечение рецидива

В случае рецидива может быть введено 1000 мг ЛП Р-Маб[®] внутривенно.

Лечашему врачу следует также оценить возможность возобновления или увеличения дозы глюкокортикоидов с учётом клинической оценки состояния пациента.

Последующие инфузии могут проводиться не ранее, чем через 16 недель после предыдущей инфузии.

Особые категории пациентов

Дети

НХЛ

У детей в возрасте ≥ 6 месяцев и < 18 лет с ранее не леченными, поздними стадиями CD20-положительных ДВККЛ/ЛЛБ/БпЛ Р-Маб[®] следует использовать в сочетании с режимом системной ХТ Lymphome Malin B (LMB) (см. Таблицы 1 и 2). Рекомендуемая доза ЛП Р-Маб[®] составляет 375 мг/м² ППТ в виде внутривенной инфузии. Коррекция дозы ЛП Р-Маб[®], кроме как по ППТ, не требуется.

Безопасность и эффективность применения ритуксимаба у детей в возрасте ≥ 6 месяцев и < 18 лет не были подтверждены по иным показаниям, кроме ранее не леченных поздних стадий CD20-положительных ДВККЛ/ЛЛБ/БпЛ. Доступны только ограниченные данные о пациентах младше 3 лет.

Р-Маб[®] не следует применять у детей младше 6 месяцев с CD20-положительной ДВККЛ.

Таблица 1. Режим дозирования ЛП Р-Маб[®] у детей с НХЛ

Цикл	День терапии	Примечания
Префаза (COP)	Р-Маб [®] не вводится	-
1-ый курс индукции (COPDAMI)	День 2 (соответствует дню 6 префазы) 1-ая инфузия ЛП Р-Маб [®]	Во время 1-го курса индукции преднизон, назначаемый как часть курса ХТ, следует ввести до инфузии ЛП Р-Маб [®]
	День 1 2-ая инфузия ЛП Р-Маб [®]	ЛП Р-Маб [®] следует ввести через 48 часов после 1-ой инфузии ЛП Р-Маб [®]

2036Б-2021

2-ой курс индукции (COPDAM2)	День 2 3-я инфузия ЛП Р-Маб®	Во время 2-го курса индукции преднизон не назначается во время введения ЛП Р-Маб®
	День 1 4-ая инфузия ЛП Р-Маб®	ЛП Р-Маб® следует ввести через 48 часов после 3-й инфузии ЛП Р-Маб®
1-ый курс консолидации (CYM/CYVE)	День 1 5-ая инфузия ЛП Р-Маб®	Преднизон не назначается во время введения ЛП Р-Маб®
2-ой курс консолидации (CYM/CYVE)	День 1 6-ая инфузия ЛП Р-Маб®	Преднизон не назначается во время введения ЛП Р-Маб®
1-ый курс поддерживающей терапии (M1)	Дни 25-28 2-го курса консолидации (CYVE) Р-Маб® не вводится	Начинать введение, когда показатели периферической крови восстанавливаются после 2-ого курса консолидации (CYVE): АЧН $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$
2-ой курс поддерживающей терапии (M2)	День 28 1-го курса поддерживающей терапии (M1) Р-Маб® не вводится	-

АЧН – абсолютное число нейтрофилов; СОР = Циклофосфамид, Винкристин, Преднизон; COPDAM = Циклофосфамид, Винкристин, Преднизолон, Доксорубицин, Метотрексат; CYM = Цитарабин (Арапитин, Ара-C), Метотрексат; CYVE = Цитарабин (Арапитин, Ара-C), Вепозид (VP16)

Таблица 2. План терапии у детей с НХЛ: сопутствующая ХТ совместно с ЛП Р-Маб®

План терапии	Стадирование пациента	Примечания
Группа В	Стадия III с высоким уровнем ЛДГ ($>2x$ ВГН) Стадия IV ЦНС-негативная	За префазой следует 4 курса: 2 курса индукции (COPADM) с HDMTX 3 г/м ² и 2 курса консолидации (CYM)
Группа С	Группа С1: В-ОЛ ЦНС-негативный, стадия IV & В-ОЛ ЦНС-позитивный и СМЖ-негативный	За префазой следует 6 курсов: 2 курса индукции (COPADM) с HDMTX 8 г/м ² , 2 курса консолидации (CYVE) и 2 курса поддерживающей терапии (M1 и M2)
	Группа С3: В-ОЛ СМЖ-позитивный, стадия IV СМЖ-позитивный	
Каждый последующий курс проводится, как только восстанавливаются показатели крови, и позволяет состояние пациента, кроме курсов поддерживающей терапии, которые проводятся с интервалом в 28 дней		
ВГН – верхняя граница нормы, В-ОЛ – лейкоз Беркитта (острый лейкоз из зрелых В-клеток), СМЖ – спинномозговая жидкость, ЦНС – центральная нервная система, HDMTX = высокодозный Метотрексат, ЛДГ - лактатдегидрогеназа		

ГПА и МПА

Индукция ремиссии

Рекомендуемая доза ЛП Р-Маб® для индукции ремиссии у детей с тяжёлым активным ГПА или МПА составляет 375 мг/м² ППТ, вводимая в виде внутривенной инфузии 1 раз в неделю в течение 4 недель.

Безопасность и эффективность ритуксимаба у детей в возрасте ≥ 2 и < 18 лет не были установлены при других показаниях, кроме тяжёлого активного ГПА или МПА.

Р-Маб[®] не следует применять у детей младше 2 лет с тяжёлым активным ГПА или МПА, поскольку существует вероятность неадекватного иммунного ответа на вакцинацию против распространённых детских болезней, которые можно предотвратить с помощью вакцин (например, кори, эпидемического паротита, краснухи и полиомиелита).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Способ применения

Приготовленный раствор ЛП Р-Маб[®] следует вводить внутривенно капельно через отдельный катетер. Раствор нельзя вводить внутривенно струйно или болясно!

Необходим тщательный контроль состояния пациентов на предмет выявления синдрома высвобождения цитокинов (см. раздел 4.4).

Необходимо немедленно прекратить введение лекарственного препарата в случае появления у пациента признаков серьёзных нежелательных реакций (НР), особенно тяжёлой одышки, бронхоспазма или гипоксии. У пациентов с НХЛ следует отслеживать проявления синдрома лизиса опухоли, включая соответствующие лабораторные анализы, а в случаях лёгочной инфильтрации – рентгенографию органов грудной клетки. Не следует возобновлять инфузии до полного исчезновения всех симптомов, нормализации лабораторных показателей и рентгенологической картины органов грудной клетки. В таком случае инфузия может быть возобновлена со скоростью, не превышающей половины от прежней. Возобновление серьёзных НР требует серьёзного взвешенного решения о прекращении лечения применительно к каждому конкретному случаю.

Инфузационные реакции (ИР) лёгкой и средней степени тяжести (см. раздел 4.8) обычно корrigируются снижением скорости инфузии. После ослабления симптомов скорость инфузии может быть снова увеличена.

Первая инфузия

Рекомендуемая начальная скорость первой инфузии ЛП Р-Маб[®] – 50 мг/ч, в дальнейшем её можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 минут, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч.

Последующие инфузии

Для всех показаний

Последующие инфузии ЛП Р-Маб[®] можно начинать со скорости 1 мг/кг/ч (максимум 50 мг/ч) и увеличивать её на 1 мг/кг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.

Только в отношении РА

Альтернативная схема увеличения скорости последующих инфузий у пациентов с РА

Если у пациента не было серьёзных ИР при первом или последующем введении ЛП Р-Маб[®] в дозе 1000 мг в стандартном режиме инфузии, возможно проведение второй и последующих инфузий с более высокой скоростью с использованием в той же концентрации, как и при предыдущей инфузии (4 мг/мл в объёме 250 мл). Начальная скорость введения в течение первых 30 мин должна составлять 250 мг/час, на протяжении последующих 90 мин – 600 мг/ч. Если ускоренная инфузия переносится хорошо, данный режим может быть применён при последующих введениях.

Не следует применять альтернативную схему увеличения скорости последующих инфузий у пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе

ритмиями, а также при наличии в анамнезе серъёзных ИР на введение биологических лекарственных препаратов, в том числе ритуксимаба.

4.3 Противопоказания

Противопоказания для применения при НХЛ и ХЛЛ

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к белкам мыши, или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата, указанному в разделе 6.1.
- Активные тяжёлые инфекции (см. раздел 4.4).
- Состояние выраженного иммунодефицита у пациента.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Противопоказания для применения при РА, ГПА, МПА и пузырчатке обыкновенной

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к белкам мыши, или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата, указанному в разделе 6.1.
- Активные тяжёлые инфекции (см. раздел 4.4).
- Состояние выраженного иммунодефицита у пациента.
- Тяжёлая сердечная недостаточность (IV класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) или тяжёлое, неконтролируемое заболевание сердца (см. раздел 4.4 в отношении других заболеваний сердечно-сосудистой системы).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С целью улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов следует точно записывать в медицинской карте пациента торговое наименование и номер серии введённого препарата.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Всем пациентам, получающим Р-Маб® по поводу РА, ГПА и МПА, при каждой инфузии необходимо выдавать Памятку для пациента. Памятка для пациента содержит важную информацию по безопасности относительно возможного риска развития инфекций, в том числе, ПМЛ.

При применении ритуксимаба наблюдались единичные случаи ПМЛ с летальным исходом. Следует проводить периодический мониторинг пациентов на предмет выявления новых или ухудшения имеющихся неврологических симптомов или признаков, указывающих на ПМЛ. Если есть подозрение на ПМЛ, введение ЛП Р-Маб® должно быть приостановлено до исключения этого диагноза. Лечащий врач должен оценить связь симптомов с неврологическими нарушениями и провести дифференциальную диагностику для исключения ПМЛ. В таком случае показана консультация невролога.

При наличии каких-либо сомнений следует дообследовать пациента, в том числе, провести магнитно-резонансную томографию, предпочтительно с контрастированием, анализ спинномозговой жидкости (СМЖ) на ДНК вируса Джона Каннингема (JC) и повторить неврологическое обследование.

Врачи, назначающие и контролирующие лечение ЛП Р-Маб®, должны проявлять бдительность в отношении первых признаков и симптомов ПМЛ, поскольку они могут заметить некоторые симптомы, которые не замечает сам пациент.

Также пациентам следует информировать о лечении своего супруга/супругу или лица, осуществляющее уход, так как они также могут заметить симптомы, которые не замечает сам пациент.

При развитии у пациента ПМЛ, следует окончательно прекратить применение ЛП Р-Маб®.

2036Б-2021

После восстановления работы иммунной системы у пациентов с иммунодефицитом и ПМЛ отмечалась стабилизация или улучшение исхода. Неизвестно может ли подобная стабилизация или улучшение исхода наступить в случае раннего выявления ПМЛ и приостановки терапии ритуксимабом.

НХЛ и ХЛЛ

Инфузионные реакции (ИР)

Развитие ИР при применении ритуксимаба может быть обусловлено высвобождением цитокинов и/или других химических медиаторов. Синдрома высвобождения цитокинов может быть клинически неотличим от острых реакций гиперчувствительности.

Данные реакции, включая синдром высвобождения цитокинов, синдром лизиса опухоли, анафилактические реакции и реакции гиперчувствительности, описаны ниже. Эти реакции не связаны с конкретным путём введения ритуксимаба и могут проявиться при любом из них.

Сообщалось о тяжёлых ИР с летальным исходом, описанных в период пострегистрационного применения внутривенной формы ритуксимаба. Они развивались в интервале от 30 минут до 2 часов после начала первой инфузии ритуксимаба. ИР характеризовались лёгочными проявлениями, в некоторых случаях включали быстрое развитие синдрома лизиса опухоли и его специфические проявления в дополнение к лихорадке, ознобу, дрожи, гипотензии, крапивнице, ангионевротическому отёку и другим симптомам (см. раздел 4.8).

Тяжёлый синдром высвобождения цитокинов характеризуется выраженной одышкой, часто сопровождается бронхоспазмом и гипоксией, а также лихорадкой, ознобами, дрожью, крапивницей, ангионевротическим отёком. Он может ассоциироваться с некоторыми признаками синдрома лизиса опухоли, такими как гиперурикемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, острая почечная недостаточность, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также острая дыхательная недостаточность. Острая дыхательная недостаточность может сопровождаться образованием интерстициальных инфильтратов в лёгких или отёком лёгких, определяемых при рентгенографии органов грудной клетки. Синдром часто проявляется в первые 1-2 часа после начала первой инфузии ритуксимаба. Пациентов с дыхательной недостаточностью и/или опухолью лёгкого в анамнезе следует лечить с особой осторожностью, так как риск неблагоприятного исхода для них особенно велик. При развитии тяжёлых реакций со стороны лёгких инфузию ЛП Р-Маб[®] следует немедленно прекратить (см. раздел 4.2) и назначить интенсивную симптоматическую терапию. Поскольку первоначальное улучшение клинической симптоматики может смениться ухудшением, за этими пациентами следует тщательно наблюдать до разрешения синдрома лизиса опухоли и лёгочной инфильтрации либо их исключения. Дальнейшее лечение, после полного разрешения симптомов и признаков, редко приводило к повторному развитию тяжёлого синдрома высвобождения цитокинов.

Пациентов с большим количеством циркулирующих злокачественных клеток ($>25 \times 10^9/\text{л}$) или высокой опухолевой нагрузкой (например, с ХЛЛ), которые могут иметь высокий риск особенно тяжёлого синдрома высвобождения цитокинов, следует лечить ЛП Р-Маб[®] с крайней осторожностью. Во время первой инфузии ЛП Р-Маб[®] за этими пациентами следует тщательно наблюдать. Следует рассмотреть возможность проведения первой инфузии ЛП Р-Маб[®] с уменьшенной скоростью или разделения дозы препарата на два введения в течении двух дней 1-го цикла терапии и каждого последующих циклов, если количество лимфоцитов сохраняется $>25 \times 10^9/\text{л}$.

ИР всех видов наблюдались у 77% пациентов, получавших ритуксимаб (включая синдром высвобождения цитокинов, сопровождающийся гипотензией и бронхоспазмом у 10%

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

пациентов) (см. раздел 4.8). Данные симптомы обычно обратимы при прекращении инфузии ритуксимаба и проведении медикаментозной терапии жаропонижающими и антигистаминными препаратами. Иногда необходимо использование кислорода, внутривенных инфузий 0,9% раствора хлорида натрия или бронходилататоров, и глюкокортикоидов. См. выше информацию о тяжёлых реакциях при синдроме высвобождения цитокинов.

При внутривенном введении белковых препаратов сообщалось о развитии анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности. В отличие от синдрома высвобождения цитокинов, истинные реакции гиперчувствительности обычно развиваются в течение нескольких минут после начала инфузии. Лекарственные препараты для лечения реакций гиперчувствительности, например, адреналин, антигистаминные препараты и глюкокортикоиды должны быть доступны для их немедленного использования в случае развития аллергических реакций при применении ЛП Р-Маб[®]. Клинические проявления анафилаксии могут быть аналогичны клиническим проявлениям синдрома высвобождения цитокинов, описанного выше. О реакциях гиперчувствительности сообщалось реже, чем о реакциях, связанных с синдромом высвобождения цитокинов.

В некоторых случаях дополнительно сообщалось о развитии инфаркта миокарда, мерцательной аритмии (фибрилляций предсердий), отёка лёгких и острой обратимой тромбоцитопении.

Поскольку во время инфузии ритуксимаба может развиться артериальная гипотензия, рекомендуется отменить антигипертензивные препараты за 12 часов до начала инфузии ЛП Р-Маб[®].

Нарушения со стороны сердца

У пациентов, получавших ритуксимаб, отмечались стенокардия, аритмии, такие как трепетание и фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность и/или инфаркт миокарда. Поэтому необходимо тщательно наблюдать за пациентами с заболеваниями сердца в анамнезе и/или получавшими кардиотоксическую ХТ.

Гематологическая токсичность

Хотя монотерапия ритуксимабом не оказывает миелосупрессивного действия, необходимо с осторожностью подходить к назначению ЛП Р-Маб[®] при нейтропении $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитопении $<75 \times 10^9/\text{л}$, поскольку опыт его клинического применения у таких пациентов ограничен. Ритуксимаб применялся у 21 пациента после аутологичной пересадки костного мозга и в других группах риска с возможным нарушением функции костного мозга, не вызывая явлений миелотоксичности.

В ходе лечения ЛП Р-Маб[®] необходимо регулярно выполнять развернутый общий анализ крови с подсчётом количества нейтрофилов и тромбоцитов.

Инфекции

Во время терапии ритуксимабом могут возникать тяжёлые инфекции, в том числе, со смертельным исходом (см. раздел 4.8). Р-Маб[®] не следует назначать пациентам с тяжёлой активной инфекцией (например, туберкулёз, сепсис и оппортунистические инфекции, см. раздел 4.3).

Врачам следует проявлять осторожность при рассмотрении вопроса о назначении ЛП Р-Маб[®] пациентам с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе, а также основными заболеваниями, которые могут способствовать развитию тяжёлых инфекций (см. раздел 4.8).

2036Б-2021

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Республикой Беларусь здравоохранения
Большинство этих пациентов

Сообщалось о случаях реактивации гепатита В, включая летальный исходом, у пациентов, получавших ритуксимаб. Большинство пациентов также получали цитотоксическую ХТ. Ограниченные данные одного клинического исследования (КИ) у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ позволяют предположить, что терапия ритуксимабом также может ухудшать исход первичного гепатита В. До начала терапии ЛП Р-Маб[®] всем пациентам следует выполнить обследование на вирус гепатита В. Как минимум оно должно включать определение HBsAg и Anti-HBc, и может быть дополнено другими соответствующими маркерами согласно локальным клиническим рекомендациям. Пациенты с активным гепатитом В не должны получать терапию ЛП Р-Маб[®]. Серопозитивные по гепатиту В пациенты (имеющие HBsAg или Anti-HBc) должны быть проконсультированы врачом-гепатологом до начала терапии, они подлежат мониторингу и ведению согласно локальным клиническим рекомендациям с целью предотвращения реактивации гепатита В.

Во время пострегистрационного применения ритуксимаба при НХЛ и ХЛЛ очень редко сообщалось о случаях ПМЛ. Большинство пациентов получали ритуксимаб в комбинации с ХТ в рамках программы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Иммунизация

Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения ритуксимабом у пациентов с НХЛ и ХЛЛ не изучалась, и вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация пациентов, получающих ЛП Р-Маб[®], инактивированными вакцинами, однако при их использовании частота ответа может быть снижена. В нерандомизированном КИ у пациентов с рецидивирующей НХЛ низкой степени злокачественности, получавших ритуксимаб, по сравнению со здоровыми добровольцами из контрольной группы, не получавшими никакого лечения, наблюдалось снижение частоты ответа на введение столбнячного антотоксина (16% против 81%) и неоантитела гемоцианина фисуреллы (KHL) (4% против 69%, критерий оценки – более чем двукратное повышение титра антител). У пациентов с ХЛЛ, учитывая сходство обоих заболеваний, можно предположить получение подобных результатов, хотя этот вопрос не изучался в КИ.

Средние титры антител к набору антигенов (пневмококк, вирусы гриппа А, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы) сохранялись как минимум в течение не менее 6 месяцев после терапии ритуксимабом.

Кожные реакции

Зарегистрированы серьёзные НР со стороны кожи, такие как токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона, некоторые с летальным исходом (см. раздел 4.8). В таких случаях, при подозрении на связь с применением ЛП Р-Маб[®], его следует полностью отменить.

Дети

Доступны ограниченные данные в отношении пациентов младше 3 лет.

РА, ГПА и МПА, пузырчатка обыкновенная

Пациенты с РА, ранее нелеченные метотрексатом

Р-Маб[®] не рекомендован для лечения пациентов, ранее не получавших метотрексат, так как благоприятное соотношение польза/риска для данной категории пациентов не установлено.

Инфузионные реакции (ИР)

Развитие ИР может быть обусловлено высвобождением цитокинов и/или других химических медиаторов.

2036Б-2021

Сообщалось о тяжёлых ИР с летальным исходом, развившихся в период пострегистрационного применения у пациентов с РА. В большинстве случаев ИР у пациентов с РА, были лёгкой или средней степени тяжести. Наиболее часто наблюдались следующие ИР: головная боль, зуд, ощущение першения в горле, приливы, сыпь, крапивница, повышение артериального давления и лихорадка. ИР чаще наблюдались после первой инфузии любого курса лечения, чем после второй инфузии. Последующие инфузии ритуксимаба переносились легче, чем первоначальные (см. раздел 4.8). ИР, о которых сообщалось, обычно исчезали после замедления или прерывания введения ритуксимаба и проведения медикаментозной терапии (применение жаропонижающих, антигистаминных препаратов и иногда кислорода, внутривенное введение 0,9% раствора хлорида натрия, бронходилататоров и, при необходимости, глюкокортикоидов). Необходимо тщательно наблюдать пациентов с ранее выявленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также тех, у кого ранее отмечались НР со стороны сердца и лёгких. При развитии ИР, в зависимости от их тяжести и необходимого лечения, введение ЛП Р-Маб[®] следует временно приостановить или отменить. В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию ритуксимаба можно возобновить со скоростью, составляющей 50% от предшествовавшей (например, 50 мг/ч вместо 100 мг/ч).

Лекарственные препараты для лечения реакций гиперчувствительности, например, адреналин, антигистаминные препараты и глюкокортикоиды, должны быть доступны для немедленного применения в случае развития аллергической реакции во время применения ЛП Р-Маб[®].

Нет данных о безопасности применения ритуксимаба у пациентов с умеренной сердечной недостаточностью (класс III по NYHA) или с тяжёлым неконтролируемым сердечно-сосудистым заболеванием. У пациентов, получавших ритуксимаб, наблюдали проявления ранее бессимптомных ишемических поражений сердца, таких как стенокардия, а также фибрилляция и трепетание предсердий. Таким образом, у пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе, а также у тех, у кого ранее возникали НР со стороны сердца и лёгких, следует учитывать риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений из-за ИР до начала лечения ЛП Р-Маб[®]. Таких пациентов, следует тщательно наблюдать во время лечения. Поскольку во время инфузии ритуксимаба может развиться артериальная гипотензия, рекомендуется отменить антигипертензивные препараты за 12 часов до начала инфузии ЛП Р-Маб[®].

ИР у пациентов с ГПА, МПА и пузырчаткой обыкновенной соответствовали таковым, наблюдавшим у пациентов с РА в КИ и в период пострегистрационного применения (см. раздел 4.8).

НР со стороны сердечно-сосудистой системы

У пациентов, получавших ритуксимаб, сообщалось о возникновении стенокардии, нарушений ритма сердца, таких как трепетание и фибрилляция предсердий, сердечной недостаточности и/или инфаркта миокарда. Поэтому, требуется тщательное наблюдение за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе (см. «Инфузационные реакции» выше).

Инфекции

Исходя из механизма действия ритуксимаба, и того факта, что В-клетки играют важную роль в поддержании иммунного ответа, при лечении ЛП Р-Маб[®] пациенты имеют повышенный риск развития инфекционных осложнений, в том числе, серьёзных и со смертельным исходом (см. раздел 4.8). Р-Маб[®] не следует назначать пациентам с активными, серьёзными инфекциями (например, туберкулёзом, сепсисом и оппортунистическими инфекциями – см. раздел 4.3) или с выраженным иммунодефицитом (например, при очень низком уровне CD4, CD8). Следует соблюдать осторожность при назначении ЛП Р-Маб[®] у пациентов с рецидивирующей или

2036 Б-2021

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приложение к инструкции о порядке ведения хронических заболеваний Республики Беларусь

хронической инфекцией, или при наличии условий, предрасполагающих к развитию серьёзных инфекций, например, гипогаммаглобулинемии (см. раздел 4.8). Рекомендуется определять уровни иммуноглобулинов до начала лечения ЛП Р-Маб[®]. Пациентов с признаками и симптомами инфекции следует незамедлительно обследовать и назначить соответствующую терапию. Прежде чем провести очередной курс лечения ЛП Р-Маб[®], необходимо оценить потенциальный риск инфекций.

Сообщалось об очень редких случаях фатальной ПМЛ при применении ритуксимаба для лечения РА и аутоиммунных заболеваний, включая системную красную волчанку и васкулит.

Вирусный гепатит В

При применении ритуксимаба у пациентов с РА, ГПА и МПА наблюдались случаи реактивации вирусного гепатита В, в том числе с летальным исходом.

Перед назначением ЛП Р-Маб[®] всем пациентам следует пройти скрининг на вирус гепатита В. Минимальный набор тестов должен включать определение HBsAg и Anti-HBc. В соответствии с местными рекомендациями перечень тестов может быть расширен. Р-Маб[®] не следует применять у пациентов с активным вирусным гепатитом В. Пациенты с положительными серологическими маркерами вирусного гепатита В (HBsAg или Anti-HBc) должны быть осмотрены врачом-гепатологом перед началом применения ЛП Р-Маб[®] и подлежат мониторингу и ведению в соответствии с местными рекомендациями для предотвращения реактивации вирусного гепатита В.

Отсроченная нейтропения

Следует определять уровень нейтрофилов до начала каждого курса терапии ЛП Р-Маб[®] и регулярно до 6 месяцев после прекращения терапии, а также при появлении признаков или симптомов инфекции (см. раздел 4.8).

Кожные реакции

Зарегистрированы случаи развития таких серьёзных кожных реакций, как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с фатальным исходом (см. раздел 4.8). При выявлении данных реакций ЛП Р-Маб[®] следует отменить и не возобновлять терапию им в дальнейшем.

Иммунизация

До начала терапии ЛП Р-Маб[®] врачу следует определить прививочный статус пациента, и, по возможности, провести необходимую иммунизацию в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Вакцинацию следует завершить не менее, чем за 4 недели до первого введения ЛП Р-Маб[®].

Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения ритуксимабом не изучалась. Поэтому вакцинация живыми вирусными вакцинами во время терапии ЛП Р-Маб[®] или при истощении количества В-клеток в периферической крови не рекомендуется.

Возможна вакцинация пациентов, получающих ЛП Р-Маб[®], инактивированными вакцинами, однако при их использовании частота ответа может быть снижена. В рандомизированном КИ у пациентов с РА, получавших ритуксимаб и метотрексат, при проведении вакцинации через 6 месяцев после терапии ритуксимабом и метотрексатом по сравнению с монотерапией метотрексатом наблюдалась сопоставимая частота ответа на вакцинацию сенсибилизирующими антигеном столбняка (39% против 42%), снижение частоты ответа на пневмококковую полисахаридную вакцину (43% против 82%, как минимум к двум серотипам антител к пневмококку) и неоантigen гемоцианина фисуреллы (KHL) (47% против 93%). В случае необходимости вакцинации инактивированными вакцинами, их введение должно быть завершено не менее чем за 4 недели до повторного курса терапии ритуксимабом.

При повторной терапии РА ритуксимабом в течении одного года доли пациентов с положительными титрами антител к S. pneumonia, вирусу гриппа, эпидемическому паротиту, краснухе, ветряной оспе и столбнячному токсину в основном были аналогичны таковым до начала терапии.

Одновременное/последовательное других применение БМАРП при РА

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

Данные, полученные в КИ, ограничены, чтобы на их основании можно было в полной мере оценить безопасность последовательного применения других БМАРП (в том числе, ингибиторов ФНО и других иммунобиологических средств) после лечения ритуксимабом (см. раздел 4.5). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что частота клинически значимых инфекций остаётся неизменной при применении БМАРП у пациентов, ранее получавших лечение ритуксимабом. Однако таких пациентов необходимо постоянно наблюдать на предмет возникновения признаков инфекций, если после терапии ритуксимабом применяются иммунобиологические препараты и/или БМАРП.

Злокачественные новообразования

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

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В настоящее время данные о лекарственных взаимодействиях ритуксимаба ограничены.

У пациентов с ХЛЛ при одновременном применении ритуксимаба, фармакокинетика флударабина и циклофосфамида не изменялась. Также не отмечено явного влияния флударабина и циклофосфамида на фармакокинетику ритуксимаба.

У пациентов с РА одновременный приём метотрексата не влиял на фармакокинетику ритуксимаба.

У пациентов с титрами человеческих антимышинных антител или человеческих антихимерных антител могут возникать аллергические реакции или реакции гиперчувствительности при назначении других моноклональных антител с диагностической или лечебной целью.

283 пациента с РА получали БМАРП после терапии ритуксимабом. Частота клинически значимых инфекций во время терапии ритуксимабом составила 6,01 на 100 пациенто-лет по сравнению с 4,97 на 100 пациенто-лет во время последующей терапии БМАРП.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Учитывая длительное выведение ритуксимаба из организма пациентов с истощением В-клеток, в период лечения ЛП Р-Маб® и в течение 12 месяцев после его окончания женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции.

Беременность

Известно, что иммуноглобулины G (IgG) способны проникать через плацентарный барьер.

2036Б-2021

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения

о ритуксимабе для женщинам во время

Уровень В-клеток у новорожденных при назначении ритуксимаба во время беременности в КИ не изучался. Отсутствуют достаточные и контролируемые данные КИ у беременных, хотя поступали сообщения о преходящем истощении пула В-клеток и лимфоцитопении у некоторых новорожденных, матери которых получали ритуксимаб во время беременности. Аналогичные эффекты наблюдались в исследованиях на животных (см. раздел 5.3). В связи с этим Р-Маб[®] не следует назначать беременным женщинам, если только возможная польза терапии не превышает потенциальный риск.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли ритуксимаб с грудным молоком. Учитывая, что IgG, циркулирующие в крови матери, выделяются с грудным молоком, а ритуксимаб был обнаружен в молоке кормящих самок обезьян, женщинам не следует кормить грудью во время лечения и в течение 12 месяцев после окончания лечения ЛП Р-Маб[®].

Фертильность

Исследования на животных не выявили вредного воздействия ритуксимаба на репродуктивные органы.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния ритуксимаба на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились, хотя фармакологическая активность и описанные к настоящему времени НР позволяют предположить, что ритуксимаб не оказывает или оказывает незначительное влияние на эту способность.

4.8 Нежелательные реакции

Опыт применения при НХЛ и ХЛЛ

Краткое описание профиля безопасности

Общий профиль безопасности ритуксимаба при НХЛ и ХЛЛ основан на данных, полученных в КИ и во время пострегистрационного наблюдения. Пациенты получали ритуксимаб в монотерапии (как индукционную терапию или поддерживающую терапию после индукционной) или в комбинации с ХТ.

Наиболее частыми НР у пациентов, получавших ритуксимаб, были ИР, развившиеся у большинства во время первой инфузии. Частота ИР существенно снижается при последующих введениях и составляет менее 1% после использования 8-й дозы ритуксимаба.

В ходе КИ отмечались инфекции (преимущественно бактериальные и вирусные) приблизительно у 30-55% пациентов с НХЛ и у 35-50% пациентов с ХЛЛ.

Наиболее часто сообщаемыми или наблюдаемыми серьёзными НР были:

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

Другие серьёзные НР включали реактивацию вируса гепатита В и ПМЛ (см. раздел 4.4).

Частота НР, отмеченных при терапии ритуксимабом, отдельно или в комбинации с ХТ, приведена ниже. В каждой частотной группе НР представлены в убывающем порядке по степени серьёзности. Характеристика частот и изложение информации по системно-органным классам (СОК): очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). НР, выявленные только во время

пострегистрационного наблюдения и для которых частота не может быть определена, перечислены как «неизвестно».

Перечень НР, выявленных в ходе КИ или во время пострегистрационного наблюдения у пациентов с НХЛ и ХЛЛ, получавших ритуксимаб в виде монотерапии/поддерживающей терапии или в комбинации с ХТ

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – бактериальные инфекции, вирусные инфекции, +бронхит; часто – сепсис, +пневмония, +фебрильная лихорадка, +опоясывающий лишай, +инфекции дыхательных путей, грибковые инфекции, инфекции неизвестной этиологии, +острый бронхит, +синусит, гепатит В¹; редко – тяжёлая вирусная инфекция², пневмоцистная пневмония Йировеца; очень редко – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – нейтропения, лейкопения, +фебрильная нейтропения, +тромбоцитопения; часто – анемия, +панцитопения, +гранулоцитопения; нечасто – нарушение свёртываемости крови, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лимфаденопатия; очень редко – транзиторное повышение уровня IgM в сыворотке крови³; неизвестно – отсроченная нейтропения³.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень часто – инфузационные реакции⁴, антионевротический отёк; часто – реакции гиперчувствительности; редко – анафилаксия; очень редко – синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов⁴, сывороточная болезнь; неизвестно – острая инфузационная обратимая тромбоцитопения⁴.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – гипергликемия, снижение массы тела, периферический отёк, отёк лица, повышение активности ЛДГ, гипокальциемия.

Психические расстройства: нечасто – депрессия, нервозность.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – парестезия, гипестезия, возбуждение, бессонница, вазодилатация, головокружение, беспокойство; нечасто – извращение вкуса; очень редко – периферическая нейропатия, паралич лицевого нерва⁵; неизвестно – центральная нейропатия, потеря других видов чувствительности⁵.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушение слезоотделения, конъюнктивит; очень редко – тяжёлая потеря зрения⁵.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: часто – звон в ушах, боль в ушах; неизвестно – потеря слуха⁵.

Нарушения со стороны сердца: часто – +инфаркт миокарда⁴ и ⁶, аритмия, +фибрилляция предсердий, тахикардия, +нарушения со стороны сердца; нечасто – +левожелудочковая недостаточность, +суправентрикулярная тахикардия, +желудочковая тахикардия, +стенокардия, +ишемия миокарда, брадикардия; редко – тяжёлые заболевания сердца⁴ и ⁶; очень редко – сердечная недостаточность⁴ и ⁶.

Нарушения со стороны сосудов: часто – гипертензия, ортостатическая гипотензия, гипотензия; очень редко – васкулит (преимущественно кожный), лейкоцитокластический васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – бронхоспазм⁴, заболевания дыхательной системы, боль в грудной клетке, одышка, усиление кашля, ринит; нечасто – астма, облитерирующий бронхиолит, поражение лёгких, гипоксия; редко – интерстициальные заболевания легких⁷; очень редко – дыхательная недостаточность⁴; неизвестно – лёгочные инфильтраты.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота; часто – рвота, диарея, боль в животе, дисфагия, стоматит, запор, диспепсия, анорексия, першение в горле; нечасто – вздутие живота; очень редко – перфорация желудочно-кишечного тракта⁷.

2036Б-2021

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь от 06.07.2021 № 103

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – крапивница, повышенное потоотделение, ночные поты, заболевания кожи, очень редко – тяжёлые буллезные кожные реакции, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)⁷.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – мышечный гипертонус, артрит, боль в спине, боль в шее, боли.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко – почечная недостаточность⁴.

Общие нарушения и осложнения в месте введения: очень часто – лихорадка, озноб, астения, головная боль; часто – боль в области опухоли, приливы, недомогание, гриппоподобный синдром, ⁺слабость, ⁺тремор, ⁺полиорганская недостаточность⁴; нечасто – боль в месте инфузии.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – снижение уровня IgG.

Для каждой НР частота рассчитана на основании реакций всех степеней тяжести (от лёгкой до тяжёлой), за исключением НР, отмеченных знаком «+», где частота рассчитана на основании только тяжёлых реакций (≥ 3 степени по Общим критериям токсичности Национального института рака, NCI). Здесь фигурируют только наиболее частые из наблюдавшихся реакций в КИ.

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

² См. ниже подраздел «Инфекции».

³ См. ниже подраздел «Гематологические реакции».

⁴ См. ниже подраздел «Инфузионные реакции». Отмечены редкие случаи со смертельным исходом.

⁵ Признаки и симптомы центральной нейропатии. Выявлялась в разное время на протяжении до нескольких месяцев после завершения терапии ритуксимабом.

⁶ Отмечались преимущественно у пациентов с ранее перенесёнными заболеваниями сердца и/или получавших кардиотоксическую ХТ, а также преимущественно ассоциированы с ИР.

⁷ В том числе смертельные случаи.

Следующие термины были представлены как нежелательные явления (НЯ) в ходе КИ, однако, отмечались с аналогичной или более низкой частотой в группах ритуксимаба по сравнению с контрольными группами: гематотоксичность, нейтропеническая инфекция, инфекции мочевыводящих путей, сенсорные нарушения, гипертермия.

Во время КИ более чем у 50% пациентов были зарегистрированы признаки и симптомы, указывающие на ИР, которые выявлялись преимущественно при первой инфузии, обычно в течение первых двух часов. Эти симптомы в большинстве случаев включали лихорадку, озноб и тремор. Другие симптомы включали гиперемию, ангионевротический отёк, бронхоспазм, рвоту, тошноту, крапивницу/сыпь, повышенную утомляемость, головную боль, першение в горле, ринит, зуд, боль, тахикардию, гипертензию, гипотензию, одышку, диспепсию, астению и признаки синдрома лизиса опухоли. Тяжёлые ИР (такие как бронхоспазм, артериальная гипотензия) развивались у 12% пациентов.

В некоторых случаях сообщалось об инфаркте миокарда, фибрилляции предсердий, отёке лёгких и острой обратимой тромбоцитопении. Обострение уже существующих заболеваний сердца, таких как стенокардия или застойная сердечная недостаточность, или тяжёлые нарушения со стороны сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий), отёк лёгких, полиорганская недостаточность, синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов, почечная недостаточность и дыхательная недостаточность отмечены с низкой или неизвестной частотой. Частота симптомов ИР существенно снижалась

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
которому входил ритуксимаб.*Описание отдельных нежелательных реакций***Инфекции**

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

О случаях локализованной кандидозной инфекции, а также Herpes zoster сообщалось с более высокой частотой в группах пациентов, которые в ходе рандомизированных КИ получали ритуксимаб. Тяжёлые инфекции развились примерно у 4% пациентов, получавших ритуксимаб в виде монотерапии. Более высокая частота инфекций в целом, в том числе инфекций 3-й или 4-й степени тяжести, отмечена на фоне поддерживающей терапии ритуксимабом на протяжении 2-х лет по сравнению с группой наблюдения. Не отмечено кумулятивной токсичности относительно инфекций, зарегистрированных после 2-летнего периода лечения. Кроме того, при лечении ритуксимабом сообщалось о дебюте, реактивации или обострении серьёзных вирусных инфекций, в некоторых случаях с летальным исходом. Большинство пациентов получали ритуксимаб в комбинации с ХТ или в рамках программы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Примерами таких серьёзных вирусных инфекций являются инфекции, вызванные вирусами герпеса (цитомегаловирусом, вирусом ветряной оспы и вирусом простого герпеса), вирусом Джона Каннингема (JC) (ПМЛ) и вирусом гепатита С. Случай ПМЛ с летальным исходом, возникшие после прогрессирования заболевания и повторного лечения, также отмечались во время КИ. Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В, большинство из которых выявлено у пациентов, получавших ритуксимаб в комбинации с цитотоксической ХТ. У пациентов с рецидивирующими/рефрактерными ХЛЛ частота вирусного гепатита В 3-4-й степени (реактивация и дебют) составила 2% при лечении по схеме R-FC (ритуксимаб, флуадарбин, циклофосфамид) по сравнению с 0% при лечении по схеме FC (флуадарбин, циклофосфамид). Прогрессирование саркомы Капоши отмечалось у пациентов с уже существующей саркомой Капоши, получавших ритуксимаб. Указанные случаи выявлялись при применении лекарственного препарата по незарегистрированным показаниям, а большинство пациентов были ВИЧ-положительными.

Гематологические НР

В КИ использования ритуксимаба в режиме монотерапии в течение 4-х недель, отклонения в анализах крови были выявлены у меньшей части пациентов, характеризовались лёгкой степенью и носили обратимый характер. Тяжёлая (3-4-я) степень нейтропении возникала у 4,2% пациентов, анемия – у 1,1%, а тромбоцитопения – у 1,7%. Во время поддерживающего лечения ритуксимабом продолжительностью до 2 лет о лейкопении (5% против 2%, 3-4-я степень) и нейтропении (10% против 4%, 3-4-я степень) сообщалось чаще в группе ритуксимаба, чем в группе наблюдения. Частота тромбоцитопении была низкой (<1%, 3-4-я степень) и не отличалась между группами лечения. В КИ по применению ритуксимаба в комбинации с ХТ обычно отмечались с более высокой частотой по сравнению с применением только ХТ лейкопения 3-4 степени (R-CHOP 88% по сравнению с CHOP 79%, R-FC 23% по сравнению с FC 12%), нейтропения (R-CVP 24% по сравнению с CVP 14%, R-CHOP 97% по сравнению с CHOP 88%, R-FC 30% по сравнению с FC 19% при ранее не леченном ХЛЛ), панцитопения (R-FC 3% по сравнению с FC 1% при ранее не леченном ХЛЛ). Однако более высокая частота нейтропении у пациентов, получавших лечение ритуксимабом с ХТ, не ассоциировалась с более высокой частотой развития инфекций и паразитарных заболеваний по

2036 Б-2021

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения

Республики Беларусь

сравнению с пациентами, которые получали только ХТ. В КИ у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ установили, что у 25% пациентов, получавших R-FC нейтропения была длительной (определен как уровень нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ между 24-м и 42-м днем после введения последней дозы) или отсроченной (определен как уровень нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ спустя 42 дня после введения последней дозы, не имевших длительной нейтропении или с нормализацией к 42-му дню) после лечения по схеме R-FC. Различий в частоте развития анемии не выявлено. Сообщалось об отдельных случаях поздней нейтропении, которая развивалась более чем через 4 недели после последней инфузии ритуксимаба. В КИ ритуксимаба в качестве терапии первой линии при ХЛЛ у пациентов со стадией С по Бинету [Binet] больше НР выявлено в группе лечения по схеме R-FC, чем в группе лечения по схеме FC (R-FC 83% против FC 71%). В КИ при рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ, тромбоцитопения 3-4-й степени отмечена у 11% пациентов в группе лечения по схеме R-FC по сравнению с 9% пациентов в группе FC.

В КИ ритуксимаба у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема выявлялось транзиторное повышение уровня IgM в сыворотке крови после начала лечения, что может сопровождаться повышением вязкости крови и соответствующими симптомами. Транзиторное повышение уровня IgM обычно возвращалось как минимум к первоначальному уровню в течение 4 мес.

НР со стороны сердечно-сосудистой системы

О НР со стороны сердечно-сосудистой системы во время КИ монотерапии ритуксимабом сообщалось у 18,8% пациентов, при чаще всего сообщалось об артериальной гипотензии и гипертензии. Во время инфузий отмечались аритмия 3-й или 4-й степени (в том числе желудочковая и наджелудочковая тахикардия) и стенокардия. На фоне поддерживающего лечения частота нарушений сердечной деятельности 3-4-й степени была сопоставима у пациентов, получавших ритуксимаб и в группе наблюдения. О нарушениях сердечной деятельности как о серьёзных НЯ (включая фибрилляцию предсердий, инфаркт миокарда, левожелудочковую недостаточность, ишемию миокарда) сообщалось в 3% случаев применения ритуксимаба по сравнению с частотой <1% в группе наблюдения. В КИ применения ритуксимаба в комбинации с ХТ частота аритмии 3-й и 4-й степени, преимущественно наджелудочковой, например, тахикардии и фибрилляции/трепетания предсердий, была выше в группе лечения по схеме R-CHOP (14 пациентов, 6,9%) по сравнению с группой лечения по схеме CHOP (3 пациента, 1,5%). Эти аритмии развивались либо во время инфузии ритуксимаба, либо ассоциировались с провоцирующими состояниями, такими как лихорадка, инфекция, острый инфаркт миокарда или уже существующие заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Различий между группами лечения по схемам CHOP и R-CHOP по частоте проявлений нарушений сердечной деятельности 3-й и 4-й степени, в том числе сердечной недостаточности, заболеваний миокарда и проявлений ишемической болезни сердца, не отмечалось. При ХЛЛ общая частота нарушений сердечной деятельности 3-й или 4-й степени была низкой как в исследовании лекарственного препарата в качестве первой линии лечения (4% для схемы лечения R-FC, 3% для схемы лечения FC), так и в исследовании при рецидивирующем/рефрактерном заболевании (4% для схемы лечения R-FC, 4% для схемы лечения FC).

Органы дыхания

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

Неврологические нарушения

Во время лечения по схеме R-CHOP у 4 пациентов (2%) с факторами риска со стороны сердечно-сосудистой системы, при проведении 1-го цикла развились острые нарушения мозгового кровообращения тромбоэмбологического генеза. Различий между группами лечения по частоте других тромбоэмбологических явлений не было. Для сравнения, у 3 пациентов (1,5%) в группе лечения по схеме CHOP отмечались цереброваскулярные нарушения, развивающиеся в период последующего наблюдения. При ХЛЛ общая частота нарушений со стороны нервной системы 3-й или 4-й степени была низкой, как в исследовании первой линии (4% для схемы лечения R-FC, 4% для схемы лечения FC), так и в исследованиях рецидивирующего/рефрактерного течения заболевания (3% для схемы лечения R-FC, 3% для схемы лечения FC).

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

В некоторых случаях у пациентов, получавших ритуксимаб по поводу НХЛ, отмечалась перфорация ЖКТ. В большинстве таких случаев ритуксимаб назначался вместе с ХТ.

Уровни IgG

В КИ по оценке поддерживающего лечения ритуксимабом при рецидивирующем/рефрактерном фолликулярном лимфоме медиана уровня IgG расположилась под нижней границей нормы (НГН) (< 7 г/л) после индукционного лечения, как в группе наблюдения, так и в группе лечения ритуксимабом. В группе наблюдения медиана уровня IgG в дальнейшем увеличивалась, достигнув значения выше НГН, но осталась неизменной в группе лечения ритуксимабом. Доля пациентов с уровнями IgG ниже НГН составила около 60% в группе ритуксимаба в течение 2 лет лечения, тогда как в группе наблюдения отмечено её уменьшение (36% после 2 лет).

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

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Очень редко сообщалось о случаях токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла) и синдрома Стивенса-Джонсона, некоторые из них были со смертельным исходом.

Субпопуляции пациентов – монотерапия ритуксимабом

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Частота НР всех степеней тяжести и НР 3-4-й степени у пациентов пожилого возраста была близка к таковой у более молодых пациентов (<65 лет).

Высокая опухолевая нагрузка (bulky disease)

У пациентов с высокой опухолевой нагрузкой частота НР 3-4-й степени была выше по сравнению с пациентами без неё (25,5% против 15,4%). Частота НР всех степеней тяжести была сходной в обеих группах пациентов.

Повторная терапия

Частота НР, о которых сообщалось при повторном лечении ритуксимабом, была близка к частоте НР во время первичного лечения (НР всех степеней и 3-4-й степени).

*Субпопуляции пациентов – комбинированная терапия ритуксимабом**Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)*

Частота НЯ 3-4-й степени со стороны крови и лимфатической системы была выше по сравнению с более молодыми пациентами (<65 лет) с ранее не леченным или рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ.

Опыт применения у детей с ДВККЛ/ЛЛБ/В-ОЛ/БпЛ**Кратное описание профиля безопасности**

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Многоцентровое открытое рандомизированное КИ режима ХТ Lymphome Malin B (LMB) с ритуксимабом или без него было проведено у детей (в возрасте ≥ 6 месяцев и <18 лет) с ранее не леченными CD20-положительными ДВККЛ/ЛЛБ/В-ОЛ/БпЛ.

В общей сложности 309 детей, получавших ритуксимаб, были включены в популяцию для анализа безопасности. Дети, рандомизированные в группу ХТ LMB с ритуксимабом, или включённые в часть исследования без сравнения, получали ритуксимаб в дозе 375мг/м² ППТ, получив в общей сложности шесть внутривенных инфузий (две в каждый из двух курсов индукции и одну во время каждого из двух курсов консолидации схемы LMB).

Профиль безопасности ритуксимаба у детей (в возрасте ≥ 6 месяцев и <18 лет) с ранее не леченными CD20-положительными ДВККЛ/ЛЛБ/В-ОЛ/БпЛ на поздней стадии в целом соответствовал по типу, характеру и степени тяжести известному профилю безопасности у взрослых пациентов с НХЛ и ХЛЛ. Добавление ритуксимаба к ХТ привело к увеличению риска некоторых событий, включая инфекции (в том числе, сепсис), по сравнению с только ХТ.

Опыт применения при РА**Кратное описание профиля безопасности**

Общий профиль безопасности ритуксимаба при терапии РА основывается на данных, полученных в КИ и в период пострегистрационного наблюдения.

Описание профиля безопасности ритуксимаба у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым РА приведено ниже. В КИ более 3100 пациентов получили не менее одного курса лечения с последующим наблюдением в течение срока от 6 месяцев и до 5 лет. Около 2400 пациентов получили два и более курса лечения, из которых более 1000 пациентов получили пять или более курсов. Данные по безопасности, полученные во время пострегистрационного применения, соответствуют ожидаемому профилю НР, наблюдавшемуся в КИ ритуксимаба (см. раздел 4.4).

Пациенты получали 2 x 1000 мг ритуксимаба с интервалом в 2 недели в дополнение к метотрексату (10-25 мг/нед). Инфузии ритуксимаба вводились после внутривенной инфузии 100 мг метилпреднизолона; пациенты также получали лечение преднизоном перорально в течение 15 дней.

Характеристика частот и изложение информации по СОК: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$). В каждой частотной группе НР представлены в убывающем порядке по степени серьёзности.

Наиболее частыми НР при применении ритуксимаба были ИР. В КИ частота ИР после первого введения составила 23% и уменьшалась с каждой последующей инфузией. Серьёзные ИР отмечались нечасто (у 0,5% пациентов) и преимущественно наблюдались во время начального курса. В дополнение к НР, отмеченным в КИ при РА, для ритуксимаба, в период

пострегистрационного наблюдения были отмечены случаи ПМЛ (см. раздел 4.4) и реакции, напоминающие сывороточную болезнь.

Перечень ИР, выявленных в ходе КИ или во время пострегистрационного наблюдения у пациентов с РА, получавших ритуксимаб

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей; часто – бронхит, синусит, гастроэнтерит, дерматофития стоп; очень редко – ПМЛ, реактивация вируса гепатита В.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – нейтропения¹; редко – отсроченная нейтропения²; неизвестно – реакции, напоминающие сывороточную болезнь.

Нарушения со стороны иммунной системы / Общие нарушения и осложнения в месте введения: очень часто – инфузионные реакции³ (повышение и понижение артериального давления, приливы, сыпь, крапивница, зуд, озноб, лихорадка, тошнота, ринит, ощущение першения в горле, тахикардия, слабость, боль во рту и глотке, периферические отеки, эритема); нечасто – инфузионные реакции³ (генерализованный отёк, бронхоспазм, свистящее дыхание, отёк горлани, ангионевротический отёк, генерализованный зуд, анафилаксия, анафилактоидная реакция).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – гиперхолестеринемия.

Психические расстройства: часто – депрессия, тревога.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – парестезии, мигрень, головокружение, ишиас.

Нарушения со стороны сердца: редко – стенокардия, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда; неизвестно – трепетание предсердий.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диспепсия, диарея, гастроэзофагеальный рефлюкс, изъязвление слизистой оболочки полости рта, боль в правом верхнем квадранте живота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – алопеция; неизвестно – токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона⁵.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – артралгия/костно-мышечная боль, остеоартрит, бурсит.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – снижение уровня IgM⁴; часто – снижение уровня IgG⁴.

¹ Частота определена по лабораторным показателям, собранным в рамках рутинного лабораторного мониторинга в КИ.

² Частота рассчитана на основании пострегистрационных данных.

³ Реакции, развившиеся во время или в течение 24 часов после инфузии. См. также «Инфузионные реакции» ниже; ИР могут возникать в результате гиперчувствительности и/или механизма действия.

⁴ Включает наблюдения, собранные в рамках рутинного лабораторного мониторинга.

⁵ Включает случаи со смертельным исходом.

Многократные курсы лечения

Профиль ИР при повторном применении не отличался от такового после проведения первого курса лечения. Частота всех ИР после первого курса лечения ритуксимабом была выше на протяжении первых 6 месяцев и затем уменьшалась. Чаще всего выявлялись ИР (в основном во время первого курса лечения), обострения РА и инфекции, наиболее часто – в первые 6 месяцев терапии.

2036 Б-2021

Описание отдельных НРИнфузионные реакции (ИР)

ИР были наиболее часто встречавшимися НР при применении ритуксимаба в КИ (см. «Перечень НР, выявленных в ходе КИ или во время пострегистрационного наблюдения у пациентов с РА, получавших ритуксимаб»). Из 3189 пациентов, получавших лечение ритуксимабом, у 1135 (36%) пациентов наблюдалась как минимум одна ИР, при этом у 733 (23%) пациентов ИР возникали после первого введения ритуксимаба. Частота ИР снижалась при последующих введениях. В КИ серьёзные ИР наблюдались менее чем у 1% (у 17 из 3189) пациентов. Не выявлено ИР 4-й степени тяжести или случаев смерти вследствие их развития. Доля ИР 3-й степени тяжести и ИР, приводящих к прекращению терапии, уменьшалась с каждым последующим курсом лечения, и, начиная с 3-го курса, такие ИР наблюдались редко. Премедикация с помощью внутривенного введения глюкокортикоидов значительно снижала частоту и тяжесть ИР (см. разделы 4.2 и 4.4). Во время пострегистрационного применения ритуксимаба сообщалось о серьёзных ИР со смертельным исходом.

В КИ по оценке безопасности более высокой скорости инфузии ритуксимаба у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым РА, у которых не наблюдалось серьёзных ИР во время или в течение 24 часов после первой инфузии лекарственного препарата, ритуксимаб вводился в течении 2 часов. При этом пациенты с серьёзными ИР на биологические препараты в анамнезе были исключены из набора. Частота, типы и тяжесть ИР согласовывались с имеющимися данными. Не наблюдалось развития серьёзных ИР.

Инфекции

Общая частота инфекций составила около 94 на 100 пациенто-лет у пациентов, получавших лечение ритуксимабом. Превалировали инфекции верхних дыхательных путей и инфекции мочевыводящих путей, которые преимущественно были лёгкой и умеренной степени тяжести. Частота тяжёлых инфекций или инфекций, потребовавших внутривенного введения антибиотиков, составила около 4 на 100 пациенто-лет. Об инфекциях нижних дыхательных путей (в том числе пневмонии) сообщалось в ходе КИ с одинаковой частотой как в группах лечения ритуксимабом, так и в контрольных группах.

Зарегистрированы случаи ПМЛ с летальным исходом после применения ритуксимаба для лечения аутоиммунных заболеваний, к которым относятся РА и аутоиммунные заболевания из числа незарегистрированных показаний, такие как системная красная волчанка и васкулит.

У пациентов с НХЛ, получавших ритуксимаб в комбинации с цитотоксической ХТ, сообщалось о случаях реактивации вирусного гепатита В (см. НХЛ). Сообщалось об очень редких случаях реактивации вирусного гепатита В у пациентов с РА (см. раздел 4.4).

НР со стороны сердечно-сосудистой системы

О серьёзных НР со стороны сердечно-сосудистой системы сообщалось с частотой 1,3 на 100 пациенто-лет при лечении ритуксимабом по сравнению с 1,3 пациенто-лет при назначении плацебо. На протяжении многократных курсов лечения не зафиксировано увеличения числа пациентов с НР (всеми и серьёзными) со стороны сердечно-сосудистой системы.

Неврологические нарушения

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

При терапии ритуксимабом наблюдались случаи нейтропении, большинство из которых были преходящими и лёгкими или средней тяжести. Нейтропения может развиваться через несколько месяцев после введения ритуксимаба (см. раздел 4.4).

В плацебо-контролируемых периодах КИ тяжёлая нейтропения развивалась у 0,94% (13/1382) пациентов, получавших ритуксимаб, и у 0,27% (2/731) пациентов, получавших плацебо. В пострегистрационном периоде случаи нейтропении, в том числе, поздней тяжёлой, а также стойкой нейтропении отмечались редко, некоторые из них сопровождались фатальными инфекциями.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко сообщалось о токсическом эпидермальном некролизе (синдром Лайелла) и синдроме Стивенса-Джонсона. Некоторые случаи были со смертельным исходом.

Нарушения лабораторных показателей

Гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации иммуноглобулинов IgG и IgM ниже НГН) наблюдалась у пациентов с РА, получавших ритуксимаб. Снижение уровня IgG и IgM не сопровождалось повышением общей частоты инфекций или частоты серьёзных инфекций (см. раздел 4.4).

По данным спонтанных сообщений и литературных источников описаны редкие случаи спонтанной гипогаммаглобулинемии у детей, получавших ритуксимаб. Некоторые случаи были тяжёлыми и требовали длительной заместительной терапии иммуноглобулинами. Последствия длительного истощения В-клеток у детей неизвестны.

Опыт применения при ГПА и МПА

Индукция ремиссии у взрослых

В КИ для индукции ремиссии ГПА и МПА 99 пациентов получали лечение ритуксимабом (375 мг/м², 1 раз в неделю в течение 4 недель) и глюокортикоидами.

HP, встречающиеся с частотой >5% при применении ритуксимаба для индукции ремиссии ГПА и МПА и с более высокой частотой, чем в группе сравнения

Инфекционные и паразитарные заболевания: инфекции мочевыводящих путей – 7%; бронхит – 5%; Herpes zoster – 5%; назофарингит – 5%.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения – 7%.

Нарушения со стороны иммунной системы: синдром высвобождения цитокинов - 5%.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гиперкалиемия – 5%.

Психические расстройства: бессонница – 14%.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружения – 10%; трепетание – 10%.

Нарушения со стороны сосудов: повышение артериального давления – 12%; приливы – 5%.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель – 12%; диспnoэ – 11%; носовое кровотечение – 11%; заложенность носа 6%.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – 18%; диспепсия – 6%; запор – 5%.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: акне – 7%.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: мышечные спазмы – 18%, артрит – 15%; боли в спине – 10%; мышечная слабость – 5%; мышечно-скелетные боли – 5%; боли в конечностях – 5%.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: периферические отеки – 16%.

2036 Б-2021

Лабораторные и инструментальные данные: снижение гемоглобина

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Поддерживающая терапия у взрослых

В рамках другого КИ 57 пациентов с тяжёлой и активной формой ГПА и МПА, находившихся в стадии ремиссии, получали ритуксимаб для поддержания ремиссии.

НР, наблюдавшиеся с частотой $\geq 5\%$ при применении ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии при ГПА и МПА и с более высокой частотой, чем в группе сравнения

Инфекционные и паразитарные заболевания: бронхит – 14%, ринит – 5%.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка – 9%.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – 7%.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: гипертермия – 9%; гриппоподобное заболевание – 5%; периферический отёк – 5%.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: инфузионные реакции¹ – 12%.

¹Подробная информация об ИР представлена в разделе с описанием отдельных НР.

Общий профиль безопасности соответствовал хорошо охарактеризованному профилю безопасности ритуксимаба для утверждённых аутоиммунных показаний, включая ГПА/МПА. В целом, у 4% пациентов в группе ритуксимаба развились НЯ, которые привели к досрочному прекращению лечения. Большинство НЯ, наблюдавшихся у пациентов в группе ритуксимаба, были лёгкой или средней степени выраженности. Ни у кого из пациентов в группе ритуксимаба не было фатальных НЯ.

Наиболее часто регистрируемыми событиями, рассматриваемыми как НР, были ИР и инфекции. В долгосрочном наблюдательном исследовании безопасности 97 пациентов с ГПА/МПА получали лечение ритуксимабом (в среднем 8 инфузий [от 1 до 28]) в течение периода до 4 лет в соответствии со стандартной клинической практикой и по усмотрению врача. Общий профиль безопасности соответствовал хорошо охарактеризованному профилю безопасности ритуксимаба при РА и ГПД/МПА. При этом о новых НР не сообщалось.

Дети

Открытое неконтролируемое КИ было проведено у 25 детей с тяжёлым активным ГПА или МПА. Общий период исследования состоял из 6-месячной фазы индукции ремиссии с минимальным периодом наблюдения 18 месяцев, в целом до 4,5 лет. На этапе последующего наблюдения ритуксимаб назначался на усмотрение исследователя (17 из 25 пациентов получили дополнительное лечение ритуксимабом). Допускалось сопутствующее лечение другими иммуносупрессивными препаратами.

НР считались НЯ, которые встречались с частотой $\geq 10\%$. К ним относились: инфекции (17 пациентов [68%] в фазе индукции ремиссии; 23 пациента [92%] в течение всего периода исследования), ИР (15 пациентов [60%] в фазе индукции ремиссии; 17 пациентов [68%] в течение всего периода исследования) и тошнота (4 пациента [16%] в фазе индукции ремиссии; 5 пациентов [20%] в течение всего периода исследования).

В течение всего периода исследования профиль безопасности ритуксимаба соответствовал профилю безопасности, изученному во время фазы индукции ремиссии.

Профиль безопасности ритуксимаба у детей с ГПА или МПА соответствовал по типу, характеру и тяжести известному профилю безопасности у взрослых при применении по одобренным аутоиммунным показаниям, включая ГПА или МПА.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции (ИР)

В ходе КИ по изучению индукции ремиссии у взрослых пациентов с тяжёлым ГПА и МПА, ИР определялись как любые НЯ, происходящие в течение 24 часов после инфузии, и расценённые исследователями как связанные с инфузией в популяции для оценки безопасности. Из 99 пациентов, получавших ритуксимаб, у 12 (12%) отмечалась как минимум одна ИР. Во всех случаях ИР были 1-й и 2-й степени тяжести. Наиболее часто при ИР наблюдались синдром высвобождения цитокинов, приливы, раздражение горла и трепор. Ритуксимаб назначался в комбинации с внутривенными глюкокортикоидами, что могло уменьшить частоту и тяжесть описанных явлений.

В КИ по изучению поддерживающей терапии у взрослых у 7/57 (12%) пациентов из группы получавших ритуксимаб, развилась, по крайней мере, одна ИР. Частота развития симптомов ИР была наибольшей во время или после первой инфузии (9%) и снизилась при последующих инфузиях (<4%). Все симптомы ИР были лёгкой или средней степени выраженности, при этом большинство из них относились к СОК «Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения» и «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей».

В КИ у детей с ГПА или МПА зарегистрированные ИР наблюдались преимущественно при первой инфузии (8 пациентов [32%]), а затем уменьшались со временем и увеличением количества инфузий ритуксимаба (20% при второй инфузии, 12% при третьей и 8% при четвёртой). Наиболее частыми симптомами ИР, о которых сообщалось во время фазы индукции ремиссии, были головная боль, сыпь, ринорея и гипертермия (8% для каждого симптома). Наблюдаемые симптомы ИР были аналогичны симптомам, описанным у взрослых пациентов с ГПА или МПА, получавших ритуксимаб. Большинство ИР относились к 1-й и 2-й степени тяжести. Было две несерьёзных ИР 3-й степени, и не сообщалось о ИР 4-й или 5-й степени. Сообщалось об одной серьёзной ИР 2-й степени (генерализованный отёк, который разрешился после проведённого лечения) у одного пациента (см. раздел 4.4).

Инфекции

В КИ по индукции ремиссии (99 пациентов) общая частота инфекций при применении ритуксимаба составила 237 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 197-285) по истечении промежутка времени в 6 месяцев, взятым в качестве первичной конечной точки. Инфекции были преимущественно лёгкой или средней степени тяжести и чаще всего включали инфекции верхних дыхательных путей, Herpes zoster и инфекции мочевыводящих путей. Частота серьёзных инфекций составила около 25 на 100 пациенто-лет. Среди серьёзных инфекций при применении ритуксимаба наиболее часто сообщалось о пневмонии (4%).

В КИ, в котором изучалась поддерживающая терапия, у 30/57 (53%) пациентов из группы, получавшей ритуксимаб, развились инфекции. Инфекции были преимущественно лёгкой или средней степени тяжести и чаще всего включали инфекции верхних дыхательных путей, гастроэнтериты, инфекции мочевыводящих путей и Herpes zoster. Частота серьёзных инфекций была одинаковой в обеих группах (примерно 12%). В группе ритуксимаба наиболее часто сообщалось о бронхите от лёгкой до средней степени тяжести.

В КИ у детей с тяжёлым активным ГПА и МПА инфекции, о которых сообщалось, были в 91% случаев несерьёзными и в 90% случаев лёгкой и среднетяжёлой степени тяжести.

Наиболее частыми инфекциями в общей фазе КИ были инфекции верхних дыхательных путей (48%), грипп (24%), конъюнктивит (20%), назофарингит (20%), инфекции нижних дыхательных путей (16%), синусит (16%), вирусные инфекции верхних дыхательных путей (16%), инфекции уха (12%), гастроэнтерит (12%), фарингит (12%), инфекции мочевыводящих путей (12%). Серьёзные инфекции были зарегистрированы у 7 пациентов (28%) и включали грипп (2 пациента [8%]) и инфекцию нижних дыхательных путей (2 пациента [8%]) как наиболее частые события.

Злокачественные новообразования

В КИ по индукции ремиссии у пациентов с ГПА и МПА частота злокачественных новообразований при применении ритуксимаба составила 2,0 на 100 пациенто-лет на дату завершения КИ и была сходна с таковой, сообщавшейся ранее у пациентов с ANCA-ассоциированным васкулитом.

В КИ у детей с периодом наблюдения до 54 месяцев не сообщалось о злокачественных новообразованиях.

НР со стороны сердечно-сосудистой системы

В КИ по индукции ремиссии НР со стороны сердечно-сосудистой системы встречались с частотой примерно 237 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 149-470) по истечении 6 месяцев (первичная конечная точка). Частота развития серьёзных НР со стороны сердечно-сосудистой системы составила 2,1 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 3-15). Наиболее часто выявлялись тахикардия (4%) и фибрилляция предсердий (3%) (см. раздел 4.4).

Неврологические НР

У пациентов, получавших ритуксимаб, наблюдались случаи развития синдрома задней обратимой энцефалопатии/обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СЗОЭ/СОЗЛ). Симптоматика включала нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения с гипертензией или без неё. Для подтверждения диагноза СЗОЭ/СОЗЛ требуется визуализация головного мозга. В описанных случаях пациенты имели факторы риска развития СЗОЭ/СОЗЛ, такие как гипертензия, иммуносупрессивная терапия и/или ХТ.

Реактивация гепатита В

У получавших ритуксимаб пациентов с ГПА и МПА в пострегистрационном периоде сообщалось о небольшом количестве случаев реактивации гепатита В, в том числе, со смертельным исходом.

Гипогаммаглобулинемия

У взрослых и детей с ГПА и МПА, получавших ритуксимаб, наблюдалась гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM ниже НГН).

В КИ, направленном на изучение индукции ремиссии, у 27%, 58% и 51% получавших ритуксимаб пациентов с исходно нормальным уровнем иммуноглобулинов, спустя 6 месяцев отмечались низкие уровни IgA, IgM и IgG соответственно, по сравнению с 25%, 50% и 46% в группе, получавшей циклофосфамид. Частота общих инфекций и серьёзных инфекций после развития гипогаммаглобулинемии не увеличивалась.

В КИ, изучавшем поддерживающую терапию, между двумя группами лечения не наблюдались какие-либо клинически значимые отличия или снижение общего уровня иммуноглобулинов, уровней IgG, IgM и IgA.

В КИ у детей течение всего периода исследования 3/25 (12%) пациентов сообщили об эпизоде гипогаммаглобулинемии, 18 пациентов (72%) имели длительную гипогаммаглобулинемию (определенную как уровни иммуноглобулинов ниже НГН в течение как минимум 4 месяцев),

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НИЗКИЙ УРОВЕНЬ IgG (из которых 15 пациентов также имели продолжительное снижение уровня IgM). Трое пациентов получали лечение внутривенным иммуноглобулином. Основываясь на ограниченных данных, нельзя сделать однозначных выводов относительно того, приводили ли длительные низкие уровни IgG и IgM к увеличению риска серьёзной инфекции у этих пациентов. Последствия длительного истощения В-клеток у детей неизвестны.

Нейтропения

В КИ по индукции ремиссии нейтропения 3-й и более высокой степени тяжести наблюдалась у 24% пациентов в группе ритуксимаба и у 23% пациентов в группе циклофосфамида. При этом не наблюдалось увеличения частоты серьёзных инфекций, связанных с нейтропенией.

В КИ, изучавшем поддерживающую терапию, частота случаев развития нейтропении любой степени тяжести составляла 0% в группе ритуксимаба по сравнению с 5% в группе азатиоприна.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко сообщалось о токсическом эпидермальном некролизе (синдром Лайелла) и синдроме Стивенса-Джонсона.

Опыт применения при пузырчатке обыкновенной

Краткое описание профиля безопасности

Профиль безопасности ритуксимаба в комбинации с краткосрочным назначением низких доз глюкокортикоидов для лечения пациентов с пузырчаткой обыкновенной изучался в рамках двух КИ:

1-е КИ – открытое рандомизированное многоцентровое КИ III фазы, в которое были включены 38 пациентов, рандомизированных в группу ритуксимаба и получавших 1000 мг внутривенно в 1-й день и ещё 1000 мг внутривенно в 15-й день. Поддерживающие дозы по 500 мг внутривенно вводили на 12-м и 18-м месяцах. Пациенты могли получать 1000 мг внутривенно во время рецидива.

2-е КИ – рандомизированное, двойное слепое, с двойной имитацией, с активным контролем, многоцентровое КИ, оценившее эффективность и безопасность ритуксимаба по сравнению с миофенолатом мофетилом у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой пузырчаткой обыкновенной, нуждающихся в приёме глюкокортикоидов перорально. 67 пациентов получали лечение ритуксимабом (по 1000 мг внутривенно в 1-й и 15-й дни, повторно – на 24-й и 26-й неделях) до 52-х недель.

Профиль безопасности ритуксимаба у пациентов с пузырчаткой обыкновенной соответствовал таковому при применении его по другим одобренным аутоиммунным показаниям.

НР, представленные ниже, определены как НЯ, которые встречались с частотой $\geq 5\%$ среди пациентов, лечившихся ритуксимабом, и с абсолютной разницей $\geq 2\%$ между группами, получавшими ритуксимаб и преднизолон в стандартной дозе в течение периода до 24 месяцев. Ни один пациент не был исключён из 1-го КИ из-за НР.

НР, наблюдавшиеся при применении ритуксимаба у пациентов с пузырчаткой обыкновенной в КИ на протяжении периода до 24 месяцев (1-е КИ) и до 52 недель (2-е КИ)

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – инфекции верхних дыхательных путей; часто – инфекции, вызванные вирусом герпеса; Herpes zoster, оральный герпес, конъюнктивит, назофарингит, оральный кандидоз, инфекция мочевыводящих путей.

Добропачественные, злокачественные и неуточнённые новообразования (включая кисты и полипы): часто – папиллома кожи.

Психические расстройства: очень часто – стойкое депрессивное расстройство; часто – большая депрессия, раздражительность.

2036Б-2021

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто головокружение.

Нарушения со стороны сердца: часто – тахикардия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в верхней части живота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция; часто – зуд, крапивница, повреждения кожи.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – мышечно-скелетные боли, артриты, боль в спине.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – усталость, астения, гипертермия.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: очень часто – инфузационные реакции*.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

*ИР включали симптомы из сообщений, собранных при запланированном посещении после каждой инфузии и НЯ, возникающие в день или через день после инфузии. Наиболее распространёнными симптомами ИР/Предпочтительными терминами были головная боль, озноб, высокое артериальное давление, тошнота, астения и боль (1-е КИ) и одышка, эритема, гипергидроз, приливы, гипотензия/низкое артериальное давление, сыпь/зудящая сыпь (2-е КИ).

Описание отдельных неожелательных реакций

Инфузационные реакции (ИР)

ИР, отмеченные в ходе 1-го КИ у пациентов с пузырчаткой обыкновенной, были частыми (58%). Почти все ИР были лёгкой или умеренной степени тяжести. Доля пациентов, у которых ИР возникали после первой, второй, третьей и четвертой инфузий, составила 29%; 40%; 13% и 10% соответственно. Не было случаев отмены лечения из-за ИР. Симптомы ИР по типу и степени тяжести были похожи на возникавшие у пациентов с РА и ГПД / МПА.

Во 2-м КИ у пациентов с пузырчаткой обыкновенной ИР возникали в основном во время первой инфузии, и их частота снижалась при последующих инфузиях: у 17,9%; 4,5%; 3% и 3% пациентов ИР возникли при первой, второй, третьей и четвертой инфузиях соответственно. У 11 из 15 пациентов, у которых наблюдалась хотя бы одна ИР, она была 1-й или 2-й степени тяжести. У 4 из 15 пациентов были зарегистрированы ИР ≥ 3 -й степени, что привело к отмене ритуксимаба; у 3 из 4 пациентов наблюдались серьёзные (опасные для жизни) ИР. Серьёзные ИР возникали при первой (2 пациента) или второй (1 пациент) инфузии и разрешились после проведённого симптоматического лечения.

Инфекции

В 1-м КИ у пациентов с пузырчаткой обыкновенной связанные с лечением случаи инфекции были зафиксированы у 37% пациентов, получавших ритуксимаб, и у 42% получавших преднизон. Наиболее распространёнными инфекциями в группе ритуксимаба были инфекции, вызванные вирусом простого герпеса и Herpes zoster, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, грибковые инфекции и конъюнктивит. Три пациента (8%) в группе ритуксимаба перенесли в общей сложности пять эпизодов тяжёлых инфекций (пневмоцистная пневмония, инфекционный тромбоз, воспаление межпозвоночного диска, инфекция лёгких, стафилококковый сепсис), и один пациент (3%) из группы получавших преднизон в стандартной дозе перенёс серьёзную инфекцию (пневмоцистная пневмония).

Во 2-м КИ у пациентов с пузырчаткой обыкновенной 42 пациента (62,7%) в группе ритуксимаба перенесли инфекции. Наиболее частыми инфекциями в группе ритуксимаба были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, кандидоз полости рта и инфекции мочевыводящих путей. Шесть пациентов (9%) в группе ритуксимаба перенесли серьёзные инфекции.

Нарушения лабораторных показателей

Во 2-м КИ у пациентов с пузырчаткой обыкновенной в группе ритуксимаба после инфузии очень часто наблюдалось временное снижение количества лимфоцитов, вызванное снижением популяции периферических Т-клеток, а также временное снижение уровня фосфора. Считалось, что они вызваны внутривенной инфузией метилпреднизолона во время премедикации.

Во 2-м КИ у пациентов с пузырчаткой обыкновенной исследовании часто наблюдались низкие уровни IgG и очень часто низкие уровни IgM, однако доказательств повышенного риска серьёзных инфекций вследствие низкого уровня IgG или IgM получено не было.

Сообщение о НР

Сообщения о любых НР при применении ЛП Р-Маб[®] могут быть направлены:

- *держателю регистрационного удостоверения: см. раздел «Держатель регистрационного удостоверения»;*
- *в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: с использованием формы извещения о нежелательной реакции на сайте www.rceth.by, по электронной почте rcpl@rceth.by или по адресу: Товарищеский пер. 2а, г. Минск, 220037, Республика Беларусь, тел/факс 242-00-29.*

4.9 Передозировка

Доступны ограниченные данные КИ о внутривенном введении ритуксимаба в дозах, превышающих одобренные. Максимальная доза ритуксимаба, изученная у людей, на сегодняшний день составила 5000 мг (2250 мг/м²) – она изучалась в КИ с повышением дозы у пациентов с ХЛЛ. Дополнительных данных по безопасности не получено.

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

Сообщалось о пяти случаях передозировки ритуксимаба при пострегистрационном применении. В трёх случаях о НЯ не сообщалось. В двух случаях отмечены НЯ в виде гриппоподобных симптомов при дозе ритуксимаба 1,8 г и дыхательной недостаточности с летальным исходом при дозе ритуксимаба 2 г.

5. Фармакологические свойства

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства. Моноклональные антитела, код по ATX: L01XC02.

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

CD20 определяется как на нормальных, так и на злокачественных В-клетках, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей. Этот антиген не интернализуется после связывания с антителом и не выделяется с поверхности клетки. CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена и поэтому не конкурирует за связывание с антителами.

Fab-фрагмент ритуксимаба связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах, а Fc-фрагмент инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность, обусловленную связыванием C1q, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность,

2036Б-2021

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь
на поверхности гранулоцитов,

опосредованную одним или несколькими Fc γ -рецепторами макрофагов и естественных клеток-киллеров, а также индукцию гибели клеток посредством апоптоза.

Количество В-клеток в периферической крови после первого введения ритуксимаба снижалось ниже нормы и начинало восстанавливаться у пациентов с гемобластозами через 6 месяцев, достигая нормальных значений через 12 месяцев после завершения терапии. У отдельных пациентов продолжительность этого периода может быть больше (среднее время восстановления после завершения терапии индукции достигало 23 месяцев). У пациентов с РА непосредственное снижение количества В-клеток в периферической крови наблюдалось после двух инфузий ритуксимаба в дозе 1000 мг с интервалом 14 дней. Количество периферических В-клеток начинало возрастать с 24 недели с признаками восстановления у большинства пациентов к 40 неделе при назначении ритуксимаба в монотерапии или в комбинации с метотрексатом. У небольшого числа пациентов наблюдалось длительное снижение количества В-клеток в течение 2-х и более лет после последней дозы ритуксимаба. У пациентов с ГПА или МПА количество В-клеток в периферической крови снижалось до уровня <10 клеток/мкл после двух первых инфузий ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в неделю и сохранялось на данном уровне в течение 6 месяцев. У большинства пациентов (81%) отмечались признаки нормализации количества В-клеток до уровня >10 клеток/мкл в течение 12 месяцев, а за 18 месяцев число таких пациентов выросло до 87%.

5.2 Фармакокинетические свойства

НХЛ у взрослых

По данным популяционного фармакокинетического анализа у 298 пациентов с НХЛ при однократном или многократном введении ритуксимаба в виде монотерапии или в комбинации с ХТ по схеме CHOP (дозы ритуксимаба составляли 100-500 мг/м²) неспецифический клиренс (CL₁), специфический клиренс (CL₂), вероятно, связанный с В-клетками или опухолевой нагрузкой, и объем распределения в плазме (V₁) составили 0,14 л/день, 0,59 л/день и 2,7 л соответственно. Медиана конечного периода полуыведения (T_{1/2}) составила 22 дня (от 6,1 до 22 дней). Исходный уровень CD19-положительных клеток и размер опухолевого очага влиял на CL₂ ритуксимаба, вводимого внутривенно в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю, в течение 4-х недель. Показатель CL₂ был выше у пациентов с более высоким уровнем CD19-положительных клеток или большим размером опухолевого очага. Индивидуальная вариабельность CL₂ сохранялась после коррекции уровня CD19-положительных клеток и размера опухолевого очага. Очень незначительные изменения показателя V₁ составили 27,1% и 19,0%, в диапазоне значений ППТ от 1,53 до 2,32 м² при сопутствующей ХТ по схеме CHOP соответственно. Возраст, пол, расовая принадлежность, общее состояние по шкале ВОЗ (Всемирной Организации Здравоохранения) не влияли на фармакокинетику ритуксимаба. Данный анализ предполагает, что коррекция дозы ритуксимаба в зависимости от вышеперечисленных факторов значимо не повлияет на уменьшение его фармакокинетической вариабельности.

При назначении ритуксимаба в дозе 375 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю, в течение 4-х недель 203 пациентам с НХЛ, ранее не получавшим лечения ритуксимабом, после 4-й инфузии средняя максимальная концентрация (C_{max}) составила 486 мкг/мл (диапазон 77,5 – 999,6 мкг/мл). Следы ритуксимаба можно было обнаружить в организме в течение 3-6 месяцев после последней инфузии.

При назначении ритуксимаба в дозе 375 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю, в течение 8-и недель 37 пациентам с НХЛ средняя C_{max} возрастала после каждой инфузии: от 243 мкг/мл

(диапазон 16-582 мкг/мл) после 1-й инфузии до 550 мкг/мл (диапазон 171-1177 мкг/мл) после 8-й инфузии.

Фармакокинетический профиль ритуксимаба после шести инфузий по 375 мг/м² в комбинации с шестью циклами ХТ по схеме СНОР был практически таким же, как и при монотерапии.

ДВККЛ/ЛЛБ/В-ОЛ/БпЛ у детей

В КИ у детей с ДВККЛ/ЛЛБ/В-ОЛ/БпЛ фармакокинетика изучалась на подгруппе из 35 пациентов в возрасте от 3 лет и старше. Фармакокинетика была сопоставима между двумя возрастными группами (от 3 до <12 лет по сравнению с группой от 12 до <18 лет). После двух внутривенных инфузий ритуксимаба по 375 мг/м² в каждом из двух циклов индукции (циклы 1 и 2) с последующей одной внутривенной инфузией ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в каждом из циклов консолидации (циклы 3 и 4) C_{max} была самой высокой после 4-й инфузии (цикл 2) со средним геометрическим значением 347 мкг/мл, за которым следует более низкое среднее геометрическое максимальных концентраций после этого (цикл 4 – 247 мкг/мл). При таком режиме дозирования средние геометрические минимальные остаточных концентраций составляли: 41,8 мкг/мл (до введения в цикле 2, после цикла 1), 67,7 мкг/мл (до введения в цикле 3, после двух циклов) и 58,5 мкг/мл (до введения в цикле 4, после трёх циклов). Средний период полувыведения у детей в возрасте 3 лет и старше составлял 26 дней.

Параметры фармакокинетики у детей с ДВККЛ/ЛЛБ/В-ОЛ/БпЛ были аналогичны таковым у взрослых с НХЛ.

Данные фармакокинетики в возрастной группе от ≥6 месяцев до <3 лет отсутствуют, однако прогноз популяционной фармакокинетики предполагает сопоставимое системное воздействие (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и минимальная остаточная концентрация (C_{trough})) в этой возрастной группе по сравнению с детьми в возрасте ≥3 лет (см Таблицу ниже). Меньший исходный размер опухоли связан с более высоким воздействием из-за более низкого зависимого от времени клиренса, однако системные воздействия при опухолях разных размеров остаются в диапазоне воздействий, которые были эффективны и имели приемлемый профиль безопасности.

Таблица. Предполагаемые параметры фармакокинетики ритуксимаба у детей с ДВККЛ/ЛЛБ/В-ОЛ/БпЛ

Возраст	≥6 месяцев до <3 лет	≥3 до <12 лет	≥12 до <18 лет
C _{trough} (мкг/мл)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
AUC циклы 1-4 (мкг*день/мл)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Представлены медианы значений с указанием минимального и максимального значений (в скобках);
Значение C_{trough} приведено до введения в цикле 4.

ХЛЛ

Пациентам с ХЛЛ ритуксимаб назначался в виде пяти внутривенных инфузий по схеме с увеличением дозы от 375 мг/м² в цикле 1 до 500 мг/м² в последующих циклах комбинации с флударабином и циклофосфамидом. Средняя C_{max} (n=15) после пятой инфузии ритуксимаба в дозе 500 мг/м² составила 408 мкг/мл (диапазон 97-764 мкг/мл), а средний конечный T_{1/2} составил 32 дня (диапазон 14-62 дня).

2036Б-2021

РА

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

После двух внутривенных инфузий по 1000 мг с двухнедельным перерывом средний конечный $T_{1/2}$ составил 20,8 дней (диапазон 8,58-35,9 дней), средний системный клиренс – 0,23 л/сут (диапазон 0,091-0,67 л/сут) и объем распределения в равновесном состоянии – 4,6 л (диапазон 1,7-7,51 л). По данным популяционного фармакокинетического анализа получены аналогичные данные, системный клиренс и $T_{1/2}$ составили 0,26 л/сут и 20,4 дня соответственно. Согласно этим же данным, ППТ и пол были наиболее значимыми ковариатами, объяснявшими индивидуальную вариабельность фармакокинетических показателей. После коррекции по ППТ у пациентов мужского пола отмечалось увеличение как объема распределения, так и клиренса по сравнению с женским полом. Связанные с полом различия фармакокинетических показателей не имели клинического значения, поэтому коррекции дозы не требуется. Фармакокинетические данные у пациентов с почечной и печёночной недостаточностью отсутствуют.

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

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

Фармакокинетические показатели в популяции пациентов, которые неадекватно ответили на терапию ингибиторами ФНО, после применения такой же схемы лечения (две внутривенные инфузии по 1000 мг с интервалом 2 недели) были аналогичны среднему значению C_{max} в сыворотке крови, которое составляло 369 мкг/мл, и среднему конечному $T_{1/2}$ (19,2 дня).

ГПА и МПА

Взрослые пациенты

На основании популяционного фармакокинетического анализа данных 97 пациентов с ГПА и МПА, получавших четыре инфузии ритуксимаба в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю, расчётный средний конечный период полувыведения составил 23 дня (диапазон от 9 до 49 дней). Средний клиренс и объем распределения ритуксимаба составили 0,313 л/день (диапазон от 0,116 до 0,726 л/день) и 4,50 л (диапазон от 2,25 до 7,39 л) соответственно. Максимальная концентрация в течение первых 180 дней (C_{max}), минимальная концентрация на 180-й день (C_{180}) и кумулятивная площадь под кривой «концентрация-время» за 180 дней (AUC_{180}) составили: (медиана [диапазон]) 372,6 [252,3-533,5] мкг/мл; 2,1 [0-29,3] мкг/мл и 10302 [3653-21874] мкг/мл*сутки соответственно. Фармакокинетические параметры ритуксимаба у взрослых пациентов с ГПА и МПА аналогичны таковым у пациентов с РА.

На основании популяционного фармакокинетического анализа 25 детей в возрасте 6-17 лет с ГПА и МПА, получавших четыре инфузии ритуксимаба в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю, расчётный средний конечный период полувыведения составил 22 дня (диапазон от 11 до 42 дней). Средний клиренс и объем распределения ритуксимаба составили 0,221 л/день (диапазон от 0,0996 до 0,381 л/день) и 2,27 л (диапазон от 1,43 до 3,17 л) соответственно. Максимальная концентрация в течение первых 180 дней (C_{max}), минимальная концентрация на 180 день (C₁₈₀) и кумулятивная площадь под кривой «концентрация-время» за 180 дней (AUC₁₈₀) составляли (медиана [диапазон]) 382,8 [270,6-513,6] мкг/мл; 0,9 [0-17,7] мкг/мл и 9787 [4838-20446] мкг/мл*день соответственно. Фармакокинетические параметры ритуксимаба у детей с ГПА или МПА были аналогичны таковым у взрослых с ГПА или МПА, при учёте влияние ППТ на параметры клиренса и объёма распределения.

Пузырчатка обыкновенная

Фармакокинетические параметры у взрослых с пузырчаткой обыкновенной, получавших ритуксимаб в дозе 1000 мг в 1-й, 15-й, 168-й и 182-й дни, приведены в таблице ниже.

Таблица. Популяционная фармакокинетика у взрослых с пузырчаткой обыкновенной (по данным 2-го КИ)

Параметр	Цикл инфузии	
	1-й цикл – 1000 мг День 1 и День 15 N=67	2-й цикл – 1000 мг День 168 и День 182 N=67
Конечный период полувыведения, дней		
Среднее значение (диапазон)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Клиренс, л/день		
Среднее значение (диапазон)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Центральный объём распределения, л		
Среднее значение (диапазон)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)

После первых двух инфузий ритуксимаба (на 1-й и 15-й дни, соответствующие 1-му циклу) фармакокинетические параметры ритуксимаба у пациентов с пузырчаткой обыкновенной были аналогичны таковым у пациентов с ГПА/МПА и у пациентов с РА. После двух последних инфузий (на 168-й и 182-й дни, соответствующие 2-му циклу) клиренс ритуксимаба снизился, в то время как центральный объем распределения оставался неизменным.

5.3 Данные доклинической безопасности

Ритуксимаб обладает высокой специфичностью к антигену CD20 В-клеток. Исследования токсичности на яванских макаках не показали никакого другого эффекта, кроме ожидаемого фармакологического источения В-клеток в периферической крови и лимфоидной ткани.

Исследования эмбриотоксичности проводились на яванских макаках в дозах 100 мг/кг ритуксимаба (лечение на 20-50-й дни беременности) и не выявили признаков токсичности для плода. Однако, наблюдалось дозозависимое фармакологическое источение В-клеток в

2036 Б-2021

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
~~от 10.06.2021 г. № 100~~

лимфоидных органах плода, которое сохранялось ~~постнатально и сопровождалось уменьшением уровня IgG у новорожденных животных. Количество в клетках нормализовалось~~ у этих животных в течение 6 месяцев после рождения и не повлияла на реакцию на вакцинацию.

Стандартные тесты оценки мутагенности не проводились, поскольку такие тесты не актуальны для данной молекулы. Долгосрочных исследований канцерогенности ритуксимаба на животных не проводилось.

Специальных исследований для определения влияния ритуксимаба на фертильность не проводилось. В исследованиях общей токсичности на яванских макаках вредного воздействия на репродуктивные органы самцов или самок не наблюдалось.

6. Фармацевтические свойства

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия цитрат, натрия хлорид, полисорбат 80, хлористоводородная кислота концентрированная, вода для инъекций

6.2 Несовместимость

При введении ЛП Р-Маб[®] могут использоваться поливинилхлоридные или полиэтиленовые инфузионные системы или пакеты, так как не наблюдалось признаков несовместимости материала с лекарственным препаратом.

6.3 Срок хранения

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл или 50 мл лекарственного препарата (100 мг и 500 мг соответственно) помещают во флаконы, изготовленные из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные резиновыми пробками с обкаткой алюминиевыми колпачками с пластиковыми крышками типа «flip-off».

По 2 флакона (по 10 мл лекарственного препарата) помещают в контурную ячейковую упаковку из плёнки ПВХ. По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 1 флакону (по 50 мл лекарственного препарата) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Необходимое количество ЛП Р-Маб[®] набирают в асептических условиях и разводят до расчётной концентрации (1-4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0,9% раствором хлорида натрия для инфузий или 5% раствором декстрозы (растворы должны быть стерильными и апирогенными). Для перемешивания аккуратно переворачивают флакон (пакет)

во избежание пенообразования. Перед введением необходимо осмотреть раствор на предмет отсутствия посторонних примесей или изменения окраски.

Врач отвечает за приготовление, условия и время хранения готового раствора до его использования.

Так как ЛП Р-Маб[®] не содержит консервантов, приготовленный раствор необходимо использовать немедленно.

Приготовленный инфузионный раствор физически и химически стабилен в течение 12 часов при комнатной температуре или в течение не более 24 часов при температуре от 2° С до 8° С. Утилизацию ЛП Р-Маб[®] следует проводить в соответствии с местными требованиями.

6.7 Порядок розничной реализации лекарственного препарата

По рецепту врача.

7. Держатель регистрационного удостоверения

СООО «НАТИВИТА»

Республика Беларусь, Витебская область, г. п. Бешенковичи, ул. Строителей, 3, 211361

Тел./факс: +375213163164

Электронная почта: info@nativita.com

Информацию о нежелательных реакциях направлять на электронный адрес: pv@nativita.com

8. Номера регистрационных удостоверений

9. Дата первичной регистрации (подтверждения регистрации, перерегистрации)