

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственных
средств и медицинских изделий
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Бекбоев К.Т. 
« 30 » мая 2022г.

**ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА
МАБТЕРА®**

Торговое наименование

Мабтера®

Международное непатентованное или группировочное наименование

Ритуксимаб

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл препарата содержит:

действующее вещество: ритуксимаб – 10 мг;

вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат – 7.35 мг, полисорбат 80 – 0.70 мг, натрия хлорид – 9.00 мг, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид (до pH 6.5), вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые средства, антитела моноклональные.

Код АТХ

L01XC02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

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

Число В-клеток в периферической крови после первого введения препарата снижается ниже нормы и начинает восстанавливаться у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями через 6 месяцев, достигая нормальных значений через 12 месяцев после

завершения терапии, однако в некоторых случаях продолжительность периода восстановления количества В-клеток может быть больше.

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

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

Антихимерные антитела выявлены у 1,1% обследованных пациентов с неходжкинской лимфомой. Антимышинные антитела у обследованных пациентов не выявлены.

Иммуногенность

При применении препарата Мабтера® возможно развитие иммунного ответа.

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

Пациенты с ревматоидным артритом

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

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

В клиническом исследовании у взрослых с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом у 23% пациентов, получающих препарат Мабтера® во время индукционной терапии, и 18% пациентов, получающих препарат Мабтера® во время поддерживающей терапии, были выявлены антитела к препарату.

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

В клинических исследованиях не было установлено прямой связи или негативного влияния антител к препарату на безопасность и эффективность терапии у взрослых пациентов и детей с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом.

Пациенты с пузырчаткой обыкновенной

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

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

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

Фармакокинетика

Неходжкинская лимфома у взрослых пациентов

По данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с неходжкинской лимфомой при однократном или многократном введении препарата Мабтера® в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) неспецифический клиренс (CL₁), специфический клиренс (CL₂) (вероятно, связанные с В-клетками или опухолевой нагрузкой) и объем распределения в плазме (V₁) составляют 0.14 л/сутки, 0.59 л/сутки и 2.7 л, соответственно. Медиана терминального периода полувыведения (T_{1/2}) составляет 22 дня. Исходный уровень CD19-положительных клеток и размер опухолевого очага влияет на CL₂ ритуксимаба 375 мг/м² внутривенно (в/в) 1 раз в неделю, в течение 4 недель. Показатель CL₂ выше у пациентов с более высоким уровнем CD19-положительных клеток или большим размером опухолевого очага. Индивидуальная вариабельность CL₂ сохраняется и после коррекции размера опухолевого очага и уровня CD19-положительных клеток. Относительно небольшие изменения показателя V₁ зависят от величины площади поверхности тела (1.53-2.32 м²) и от химиотерапии по схеме СНОР и составляют 27.1% и 19.0%, соответственно. Возраст, пол, расовая принадлежность, общее состояние по шкале ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) не влияют на фармакокинетику ритуксимаба. Таким образом, коррекция дозы ритуксимаба в зависимости от выше перечисленных факторов значимо не влияет на фармакокинетическую вариабельность.

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

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

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

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

После двух в/в инфузий препарата Мабтера® в дозе 375 мг/м² во время каждого из двух индукционных циклов терапии (циклы 1 и 2) с последующим введением одной в/в инфузии препарата Мабтера® в дозе 375 мг/м² во время каждого из циклов консолидационной терапии (циклы 3 и 4) максимальная концентрация была наибольшей после четвертой

инфузии (цикл 2), среднее геометрическое значение составило 347 мкг/мл, последующее более низкое среднее геометрическое значение максимальной концентрации составило 247 мкг/мл (цикл 4). При применении данного режима дозирования сохранялись остаточные уровни препарата (средние геометрические: 41.8 мкг/мл (перед введением препарата в цикле 2; после цикла 1), 67.7 мкг/мл (перед введением препарата в цикле 3; после цикла 2) и 58.5 мкг/мл (перед введением препарата в цикле 4; после цикла 3)). Медиана периода полувыведения у пациентов детского возраста от 3 лет и старше составляла 26 дней.

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

Фармакокинетические данные для возрастной группы ≥ 6 месяцев до < 3 лет отсутствуют, однако прогноз популяционной фармакокинетики подтверждает сопоставимую системную экспозицию (AUC , C_{trough}) в этой возрастной группе и у пациентов в возрасте ≥ 3 лет (таблица 1). Меньший исходный размер опухоли связан с более высокой экспозицией вследствие более низкого значения, зависящего от времени клиренса, однако уровни системной экспозиции, на которые влияют различные размеры опухоли, остаются в диапазоне экспозиции, которая была эффективна и имела приемлемый профиль безопасности.

Таблица 1. Прогнозируемые фармакокинетические параметры после введения препарата Мабтера® у пациентов детского возраста с распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта/лейкозом Беркитта (зрелым В-клеточным острым лейкозом) или Беркиттоподобной лимфомой.

Возрастная группа	≥ 6 мес до < 3 лет	≥ 3 до < 12 лет	≥ 12 до < 18 лет
C_{trough} (мкг/мл)	47.5 (0.01-179)	51.4 (0.00-182)	44.1 (0.00-149)
$AUC_{циклы}$ ¹⁻⁴ (мкг*сут/мл)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

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

Хронический лимфолейкоз

Средняя C_{max} после пятой инфузии препарата Мабтера® в дозе 500 мг/м² составляет 408 мкг/мл.

Ревматоидный артрит

После двух в/в инфузий по 1000 мг с двухнедельным перерывом средняя C_{max} ритуксимаба – 369 мкг/мл, средний $T_{1/2}$ – 19.2-20.8 дней, средний системный клиренс – 0.23 л/сутки и объем распределения в равновесном состоянии – 4.6 л. После проведения второй инфузии средняя C_{max} на 16-19% выше по сравнению с первой инфузией. При проведении повторного курса лечения фармакокинетические параметры ритуксимаба сопоставимы с первым курсом лечения.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

Данные популяционного фармакокинетического анализа у взрослых и детей с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом после четырех инфузий препарата Мабтера® в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю представлены в таблице ниже.

Таблица 2. Популяционный фармакокинетический анализ у взрослых и детей с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом.

Параметр	Дети с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом	Взрослые с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом
Количество пациентов	25	97
Медиана $T_{1/2}$, дни	22	23
Средний клиренс, л/сутки	0.221	0.313
Объем распределения, л	2.27	4.5

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

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

Пузырчатка обыкновенная

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

Таблица 3. Популяционный фармакокинетический анализ у взрослых пациентов с пузырчаткой обыкновенной.

Параметр	Курс терапии	
	1-й курс доза 1000 мг день введения 1 и день введения 15	2-й курс доза 1000 мг день введения 168 и день введения 182
Медиана $T_{1/2}$, дни	21.1	26.2
Средний клиренс, л/сутки	391	247
Объем распределения, л	3.52	3.52

После первого курса терапии фармакокинетические параметры ритуксимаба у пациентов с пузырчаткой обыкновенной были практически такими же, как у пациентов при гранулематозе с полиангиитом/микроскопическом полиангиите и при ревматоидном артрите. После второго курса терапии средний клиренс ритуксимаба снизился на 28%, в то время как центральный объем распределения не изменился.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

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

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью: фармакокинетические данные у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

Дети: влияние площади поверхности тела на фармакокинетику ритуксимаба оценивалось в популяционном фармакокинетическом анализе данных пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом, который включал 9 детей (≥ 6 лет до <12