ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
від 24.11.2016 **№** 1275
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15580/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РИТУКСИМ
RITUXIM

Склад:
діюча речовина: ритуксимаб;
1 флакон містить 100 мг/10 мл або 500 мг/50 мл ритуксимабу;
допоміжні речовини: натрію цитрат дигідрат; полісорбат 80; натрію хлорид; вода для ін'єкцій; кислота хлористоводнева або натрію гідроксид до pH 6,5.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.
Основні фізико-хімічні властивості: рідина від прозорої до опалесціюючої, забарвлення від безбарвного до блідо-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.
Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла.
Код АТХ L01X C02.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Механізм дії
Ритуксимаб – це генно-інженерні химеричні моноклональні антитіла миші/людини, які є глікозильованим імуноглобуліном із послідовностями з постійного домена IgG1 людини і легких і важких ланцюгів змінних доменів миші. Антитіла виробляються культурою суспензії клітин ссавців (яєчниками китайського хом'яка) і очищаються за допомогою афінної хроматографії й іонообміну із застосуванням особливих процедур інактивації і видалення вірусів. Ритуксимаб специфічно зв'язується з трансмембранним антигеном CD20, неглікозильованим фосфопротеїном, розташованим на пре-В-лімфоцитах і зрілих лімфоцитах. Цей антиген експресується більш ніж у 95 % усіх В-клітин неходжкінських лімфом.
CD20 розташований на нормальних і злоякісних В-клітинах, але відсутній на стовбурових гемопоетичних клітинах, про-В-клітинах, здорових плазматичних клітинах та здорових клітинах інших тканин. Після зв'язування з антитілом CD20 не інтерналізується і не видаляється із клітинної мембрани в навколишнє середовище. CD20 не циркулює в плазмі у вигляді вільного антигену і тому не конкурує за зв'язування з антитілами.
Fab-домен ритуксимабу зв'язується з антигеном CD20 на В-лімфоцитах, а Fc-домен ініціює імунологічні реакції, які викликають лізис В-клітин. Можливі механізми клітинного лізису включають комплементозалежну цитотоксичність (КЗЦ) внаслідок зв'язування C1q і антитілозалежну клітинну цитотоксичність (АЗКЦТ), опосередковану одним або кількома рецепторами Fcγ на поверхні гранулоцитів, макрофагів та НК-клітин. Також було продемонстровано, що зв'язування ритуксимабу з антигеном CD20 на В-лімфоцитах індукує загибель клітин внаслідок апоптозу.
Число В-клітин у периферичній крові після першого введення препарату знижується до рівня

ДОКУМЕНТІВ

нижче норми. У пацієнтів, яких лікували з приводу злоякісних захворювань крові, через 6 місяців кількість В-клітин починає відновлюватися, повертаючись до норми протягом 12 місяців після завершення терапії, однак в деяких пацієнтів тривалість періоду відновлення кількості В-клітин може бути довша (до 23 місяців після індукційної терапії). У пацієнтів з ревматоїдним артритом раптове виснаження В-клітинної популяції у периферичній крові спостерігалось після двох інфузій 1000 мг ритуксимабу, розділених 14-денним інтервалом. Кількість В-клітин у периферичній крові починала зростати з 24-го тижня, а ознаки поновлення популяції спостерігались у більшості пацієнтів до 40-го тижня незалежно від того, застосовувався ритуксимаб у вигляді монотерапії чи в комбінації з метотрексатом. У невеликого числа пацієнтів спостерігалося подовження тривалості зменшення числа периферичних В-клітин до 2 років або більше після введення останньої дози ритуксимабу. У пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом або мікроскопічним поліангіїтом число периферичних В-клітин у крові зменшилося до <10 клітин/мкл після двох інфузій ритуксимабу у дозі 375 мг/м^2 з частотою введення один раз на тиждень і залишалося на цьому рівні у більшості пацієнтів до 6 місяців. У більшості пацієнтів (81 %) спостерігалися ознаки відновлення числа В-клітин, при цьому до 12-го місяця – число В-клітин >10 клітин/мкл, до 18-го місяця – до 87 %.

Фармакокінетика.

Неходжкінська лімфома

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, у 298 пацієнтів з неходжкінською лімфомою при одноразовому або багаторазовому введенні ритуксимабу у вигляді монотерапії або в комбінації з хіміотерапією за схемою лікування CHOP, яка включає циклофосфамід, гідроксидаунорубіцин, онковін вінкристин та преднізонпреднізолон в комбінації з ритуксимабом (дози ритуксимабу становили від 100 до 500 мг/м^2) неспецифічний кліренс (CL_1), специфічний кліренс (CL_2) (вірогідно, пов'язані з В-клітинами або пухлинним навантаженням) і центральний об'єм розподілу (V_1) становили 0,14 л/добу, 0,59 л/добу та 2,71 л відповідно. Медіана термінального періоду напіввиведення ритуксимабу становила 22 дні (від 6,1 до 52 днів). Початковий рівень CD19-позитивних клітин та розмір пухлинного вогнища впливають на CL_2 ритуксимабу у дозі 375 мг/м^2 внутрішньовенно один раз на тиждень протягом 4 тижнів (за даними щодо 161 пацієнта). Показник CL_2 був вищим у пацієнтів з більш високим рівнем CD19-позитивних клітин або більшим розміром пухлинного вогнища. Однак індивідуальна варіабельність CL_2 зберігається і після корекції розміру пухлинного вогнища і рівня CD19-позитивних клітин. Відносно невеликі зміни показника V_1 залежать від величини площі поверхні тіла (1,53 – 2,32 м^2) і від хіміотерапії за схемою CHOP. Така варіабельність V_1 (27,1% та 19,0%) за рахунок коливання площі поверхні тіла (1,53 – 2,32 м^2) та одночасної терапії за схемою лікування CHOP відповідно була відносно незначною. Впливу віку, статі та загального стану за ВООЗ на фармакокінетику ритуксимабу не відзначалось. Немає підстав очікувати істотного зменшення фармакокінетичних показників ритуксимабу в результаті корекції його дози з урахуванням будь-якої із досліджених коваріат.

Рутиксимаб, який вводили у вигляді внутрішньовенної інфузії в дозі 375 мг/м^2 з тижневими інтервалами (загалом до 4 доз) 203 пацієнтам з неходжкінською лімфомою, які раніше не отримували ритуксимаб, зумовлював середню C_{max} після четвертої інфузії, що складала 486 мкг/мл (діапазон від 77,5 до 996,6 мкг/мл). Ритуксимаб був виявлений у сироватці крові пацієнтів через 3 – 6 місяців після завершення останнього курсу лікування.

При введенні ритуксимабу в дозі 375 мг/м^2 у вигляді внутрішньовенної інфузії з тижневими інтервалами (до 8 доз) 37 пацієнтам з неходжкінською лімфомою середня C_{max} зростала із кожною наступною інфузією, змінюючись із середнього значення 243 мкг/мл (діапазон від 16 до 582 мкг/мл) після першої інфузії до 550 мкг/мл (діапазон від 171 до 1177 мкг/мл) після восьмої інфузії.

Фармакокінетичний профіль ритуксимабу (6 інфузій по 375 мг/м^2) у комбінації з 6 циклами хіміотерапії CHOP був практично таким же, як і при монотерапії.

Хронічний лімфолейкоз

Ритуксимаб застосовували при хронічному лімфолейкозі у вигляді внутрішньовенної

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * м.Київ * «ЛЮМ'ЄР ФАРМА» * Ідентифікаційний код 36657708 * ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

інфузії: перша доза циклу 375 мг/м^2 була підвищена до 500 мг/м^2 кожного циклу з 5 доз у комбінації з флударабіном і циклофосфамідом. Середня максимальна концентрація (C_{max}) (N = 15) після п'ятої інфузії ритуксимабу у дозі 500 мг/м^2 становила 408 мкг/мл (діапазон 97 – 764 мкг/мл), середній термінальний період напіввиведення – 32 дні (від 14 до 62 днів).

Ревматоїдний артрит

Після двох внутрішньовенних інфузій ритуксимабом в дозі 1000 мг з двотижневою перервою середній термінальний період напіввиведення становив 20,8 дня (від 8,58 до 35,9 дня), середній системний кліренс – 0,23 л/добу (від 0,091 до 0,67 л/добу), а середній рівноважний об'єм розподілу – 4,61 л (від 1,7 до 7,51 л). За даними популяційного фармакокінетичного аналізу системний кліренс та період напіввиведення становили 0,26 л/добу та 20,4 дня відповідно. За даними популяційного фармакокінетичного аналізу площа поверхні тіла і стать були найбільш значущими коваріатами, що пояснювали індивідуальну варіабельність фармакокінетичних показників. Після корекції за площею поверхні тіла пацієнти чоловічої статі мали більший об'єм розподілу і швидший кліренс, ніж пацієнти жіночої статі. Пов'язані зі статтю відмінності у фармакокінетичних показниках не мали клінічного значення, тому корекція дози не потрібна. Фармакокінетичні показники відсутні для пацієнтів з ураженням функції печінки або нирок.

Фармакокінетика ритуксимабу оцінювалася після двох внутрішньовенних введень по 500 мг і 1000 мг у 1-й та на 15-й день у чотирьох дослідженнях. Фармакокінетика ритуксимабу була дозопропорційною в межах досліджуваного обмеженого діапазону дозування. Середнє значення C_{max} ритуксимабу в сироватці крові після першої інфузії коливалося від 157 до 171 мкг/мл при застосуванні 2 доз по 500 мг і від 298 до 341 мкг/мл при застосуванні 2 доз по 1000 мг. Після другої інфузії середнє значення C_{max} коливалося від 183 до 198 мкг/мл при застосуванні 2 доз по 500 мг і від 355 до 404 мкг/мл при застосуванні 2 доз по 1000 мг. Середній термінальний період напіввиведення коливався від 15 до 16 днів при введенні 2 доз по 500 мг і від 17 до 21 дня при введенні 2 доз по 1000 мг. Середнє значення C_{max} було вищим на 16 – 19 % після другої інфузії порівняно з таким після першої інфузії для обох доз.

Фармакокінетика ритуксимабу оцінювалася після двох внутрішньовенних інфузій 2 доз по 500 мг та 2 доз по 1000 мг під час другого курсу лікування. Середнє значення C_{max} при застосуванні ритуксимабу в сироватці крові після першої інфузії становило від 170 до 175 мкг/мл при застосуванні 2 доз по 500 мг і від 317 до 370 мкг/мл при застосуванні 2 доз по 1000 мг. C_{max} після другої інфузії становила 207 мкг/мл при застосуванні 2 доз по 500 мг і коливалася від 377 до 386 мкг/мл при застосуванні 2 доз по 1000 мг. Середній термінальний період напіввиведення після другої інфузії другого курсу становив 19 днів при застосуванні 2 доз по 500 мг і коливався від 21 до 22 днів при застосуванні 2 доз по 1000 мг. Фармакокінетичні показники ритуксимабу були порівнянними протягом двох курсів лікування.

Фармакокінетичні показники в популяції пацієнтів, які неадекватно відповіли на терапію інгібіторами фактора некрозу пухлини, після застосування такої ж схеми лікування (2 інфузії по 1000 мг внутрішньовенно з інтервалом 2 тижні) були подібними із середньою C_{max} у сироватці крові, що становила 369 мкг/мл, і середнім термінальним періодом напіввиведення 19,2 дня.

Гранулематоз з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних 197 пацієнтів із гранулематозом з поліангіїтом та мікроскопічним поліангіїтом, які одержали 4 дози препарату Ритуксим по 375 мг/м^2 щотижнево, встановив, що середній термінальний період напіввиведення становив 23 дні (діапазон 9 – 49 днів). Середній кліренс ритуксимабу та об'єм розподілу становили 0,313 л/добу (діапазон 0,116 – 0,726 л/добу) та 4,50 л (діапазон 2,25 – 7,39 л) відповідно. Фармакокінетичні показники ритуксимабу у цих пацієнтів є подібними до тих, що спостерігаються у пацієнтів з ревматоїдним артритом.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ритуксимаб показаний для дорослих у таких випадках.

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю «ЛЮМІЄР ФАРМА» * м.Київ
ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Неходжкінські лімфоми
Монотерапія пацієнтів з фолікулярними лімфомами III – IV стадії, які є резистентними до хіміотерапії або знаходяться у стадії другого або подальших рецидивів після хіміотерапії.
Лікування CD20-позитивної дифузної В-великоклітинної неходжкінської лімфоми у комбінації з хіміотерапією за схемою CHOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон).
Лікування раніше не лікованої фолікулярної лімфоми III – IV стадії в комбінації з хіміотерапією.
Підтримувальна терапія фолікулярних лімфом після отримання відповіді на індукційну терапію.
Хронічний лімфолейкоз
Лікування раніше не лікованого і рецидивного/рефрактерного хронічного лімфолейкозу у комбінації з хіміотерапією. Існують лише обмежені дані щодо ефективності та безпеки застосування пацієнтам, яких раніше лікували моноклональними антитілами, у т.ч. ритуксимабом, та пацієнтам, рефрактерним до попереднього лікування ритуксимабом у комбінації з хіміотерапією.
Ревматоїдний артрит
Лікування тяжкого ревматоїдного артриту (активна форма) у дорослих у комбінації з метотрексатом при неефективності або непереносимості лікування іншими протиревматичними препаратами, які модифікують перебіг захворювання, у тому числі лікування одним чи більше інгібітором фактора некрозу пухлини.
При застосуванні у комбінації з метотрексатом ритуксимаб зменшує швидкість прогресування деструктивних змін у суглобах за рентгенологічними даними та покращує фізичну функцію.
Гранулематоз з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом
Лікування тяжких форм активного гранулематозу з поліангіїтом (гранулематоз Вегенера) і мікроскопічним поліангіїтом у комбінації з глюкокортикоїдами з метою індукції ремісії у дорослих пацієнтів.

Протипоказання.
Протипоказання для застосування при неходжкінській лімфомі та хронічному лімфолейкозі
Підвищена чутливість до діючої речовини або до мишачих білків чи до будь-якої іншої допоміжної речовини (див. розділ «Склад»).
Активні тяжкі інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).
Виражений імунодефіцит.
Протипоказання для застосування при ревматоїдному артриті, гранулематозі з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом
Підвищена чутливість до діючої речовини або до мишачих білків чи до будь-якої іншої допоміжної речовини (див. розділ «Склад»).
Активні тяжкі інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).
Виражений імунодефіцит.
Тяжка серцева недостатність (IV функціональний клас за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів [NYHA]) або тяжкі декомпенсовані захворювання серця (див. розділ «Особливості застосування» стосовно інших серцево-судинних захворювань).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Дані про взаємодії ритуксимабу з іншими лікарськими засобами на цей час обмежені. У пацієнтів з хронічним лімфолейкозом одночасне призначення з ритуксимабом не впливало на фармакокінетику флударабіну або циклофосфаміду. Також не спостерігалося очевидного впливу флударабіну і циклофосфаміду на фармакокінетику ритуксимабу.
Одночасне застосування з метотрексатом у хворих на ревматоїдний артрит не впливає на фармакокінетику ритуксимабу.
У пацієнтів з титрами людських антимишачих антитіл чи людських антихімерних антитіл (ЛАМА/ЛАХА) можуть виникати алергічні реакції або реакції гіперчутливості при введенні

інших моноклональних антитіл з метою діагностики або лікування.
Серед пацієнтів з ревматоїдним артритом 283 пацієнти отримували послідовну терапію із застосуванням біологічних протизапальних препаратів, що модифікують перебіг захворювання, після лікування ритуксимабом. Частота випадків клінічно значущих інфекцій на фоні лікування ритуксимабом у цих пацієнтів становила 6,01 на 100 пацієнто-років порівняно з 4,97 на 100 пацієнто-років після лікування біологічними протизапальними препаратами, що модифікують перебіг захворювання.

Особливості застосування.
Для забезпечення покращення відстежування біологічних лікарських засобів торгова назва введеного препарату та номер серії повинні бути чітко задокументовані в медичній документації пацієнта.
Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)
Після застосування препарату Ритуксим дуже рідко реєструвалися випадки ПМЛ з летальним наслідком.
Пацієнтів необхідно регулярно оглядати щодо будь-яких нових чи посилення вже наявних неврологічних симптомів, що можуть свідчити про ПМЛ. При підозрі на ПМЛ слід призупинити лікування до виключення діагнозу ПМЛ. Клініцистам слід обстежувати пацієнта, щоб визначити, чи вказують симптоми на неврологічну дисфункцію, і якщо так, то чи можуть ці симптоми вказувати на ПМЛ. Консультацію невролога слід розглядати як показану з клінічної точки зору.
Якщо є якісь сумніви, слід розглянути можливість призначення додаткового обстеження, включаючи МРТ-сканування (бажано з використанням контрасту), аналіз спинномозкової рідини на ДНК вірусу Джона Канінгема (JC) та повторне неврологічне обстеження.
Від лікаря вимагається особлива увага щодо можливих симптомів ПМЛ, які пацієнт може сам не помітити (наприклад, когнітивні, неврологічні чи психіатричні симптоми). Пацієнтам також слід радити повідомити своїх родичів та близьких осіб про лікування, оскільки ті можуть помітити симптоми, на які пацієнт не звернув увагу.
При розвитку ПМЛ лікування ритуксимабом необхідно остаточно припинити.
Після відновлення імунної системи у пацієнтів з ПМЛ, які мали ослаблений імунітет, спостерігалася стабілізація або покращення стану. Досі невідомо, чи раннє виявлення ПМЛ та призупинення терапії ритуксимабом може зумовити таку ж стабілізацію або покращення стану.
Неходжкінські лімфоми і хронічний лімфолейкоз
Інфузійні реакції.
Застосування ритуксимабу асоційоване із інфузійними реакціями, що може бути пов'язано із вивільненням цитокінів та/або інших хімічних медіаторів. Синдром вивільнення цитокінів може клінічно не відрізнятися від гострих реакцій гіперчутливості.
Цей спектр реакцій, серед яких синдром вивільнення цитокінів, синдром лізису пухлини, анафілактичні реакції та реакції гіперчутливості, описаний нижче. Реакції не залежать від шляху введення ритуксимабу і можуть виникати при застосуванні будь-якої із двох лікарських форм (для внутрішньовенного та підшкірного введення).
Протягом постмаркетингового періоду були зареєстровані випадки тяжких інфузійних реакцій із летальним наслідком при внутрішньовенному введенні ритуксимабу, які виникали через 30 хвилин – 2 години після початку першої внутрішньовенної інфузії препарату. Вони характеризувалися проявами з боку легень, і в деяких випадках швидкий лізис пухлини та риси синдрому лізису пухлини спостерігалися на додачу до лихоманки, ознобу, закляклості, гіпотензії, кропив'янки, ангіоневротичного набряку та інших симптомів (див. розділ «Побічні реакції»).
Для *тяжкого синдрому вивільнення цитокінів* характерні виражена задишка, яка нерідко супроводжується бронхоспазмом та гіпоксією, додатково до гарячки, ознобу, тремтіння, кропив'янки та ангіоневротичного набряку. Цей синдром може асоціюватися з деякими ознаками *синдрому лізису пухлини,* такими як гіперурикемія, гіперкаліємія, гіпокальціємія, гіперфосфатемія, гостра ниркова недостатність, підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ),

і також може асоціюватися з гострою дихальною недостатністю і смертю. Гостра дихальна недостатність може супроводжуватися такими явищами, як інтерстиціальна інфільтрація чи набряк легенів, що виявляються за допомогою рентгенографії грудної клітки. Часто синдром проявляється протягом однієї або двох годин після початку першої інфузії. Пацієнти з дихальною недостатністю в анамнезі або з пухлинною інфільтрацією легенів мають вищий ризик розвитку несприятливого результату, а тому їх лікування вимагає підвищеної обережності. При розвитку тяжкого синдрому вивільнення цитокінів слід негайно перервати інфузію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») і застосувати інтенсивне симптоматичне лікування. Оскільки у пацієнтів після початкового зменшення клінічних симптомів може спостерігатися їх посилення, такі пацієнти потребують ретельного спостереження, доки не буде купіровано або виключено синдром лізису пухлини та легеневу інфільтрацію. Подальше лікування пацієнтів після повного зникнення симптомів рідко призводило до повторного розвитку тяжкого синдрому вивільнення цитокінів.

Лікування пацієнтів із високою пухлинною масою або з великою кількістю ($\geq 25 \times 10^9$/л) циркулюючих злоякісних клітин (наприклад пацієнтів з хронічним лімфолейкозом), які мають підвищений ризик виникнення особливо тяжкого синдрому вивільнення цитокінів, слід проводити з винятковою обережністю. Такі пацієнти потребують особливо ретельного спостереження протягом усієї першої інфузії. Якщо під час першого циклу або будь-якого з наступних циклів у таких пацієнтів кількість лімфоцитів залишається $> 25 \times 10^9$/л, необхідно розглянути можливість зменшення швидкості інфузії для першої інфузії або розділити введення препарату на два дні.

Інфузійні побічні реакції усіх типів спостерігалися у 77 % пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом (включаючи синдром вивільнення цитокінів, що супроводжувався артеріальною гіпотензією і бронхоспазмом у 10 % пацієнтів) (див. розділ «Побічні реакції»). Ці симптоми зазвичай є оборотними при перериванні інфузії ритуксимабу і при застосуванні жарознижувальних, антигістамінних препаратів, в окремих випадках – кисню, внутрішньовенного введення фізіологічного розчину або бронходилататорів, а також глюкокортикоїдів, якщо необхідно. Тяжкі реакції описано вище.

Повідомлялося про анафілактичну та інші реакції гіперчутливості після внутрішньовенного введення пацієнтам засобів білкової природи. На відміну від синдрому вивільнення цитокінів, істинні реакції гіперчутливості зазвичай розвиваються протягом декількох хвилин після початку інфузії. Лікарські засоби для лікування реакцій гіперчутливості, наприклад адреналін, антигістамінні препарати та глюкокортикоїди, повинні бути наготові для негайного застосування у разі алергічної реакції на фоні введення ритуксимабу. Клінічні прояви анафілаксії можуть бути подібними до клінічних проявів синдрому вивільнення цитокінів. Про реакції гіперчутливості повідомлялося рідше, ніж про реакції, що пов'язані з вивільненням цитокінів.

В деяких випадках повідомлялося про додаткові реакції, такі як інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, набряк легенів та гостра оборотна тромбоцитопенія.

Оскільки під час інфузії ритуксимабу може виникати артеріальна гіпотензія, слід звернути увагу на необхідність утримання від прийому гіпотензивних препаратів протягом 12 годин до інфузії ритуксимабу.

Симптоматика з боку серця. При лікуванні ритуксимабом спостерігалися випадки стенокардії і порушення серцевого ритму, наприклад мерехтіння та тріпотіння передсердь, серцева недостатність та/або інфаркт міокарда. Тому пацієнти з серцевими захворюваннями в анамнезі та/або після кардіотоксичної хіміотерапії потребують ретельного спостереження.

Гематологічна токсичність. Хоча ритуксимаб в режимі монотерапії не спричиняє мієлосупресії, необхідно з обережністю призначати препарат хворим з числом нейтрофілів менше $1,5 \times 10^9$/л та/або числом тромбоцитів менше 75×10^9/л, оскільки досвід клінічного застосування ритуксимабу таким хворим обмежений. Ритуксимаб застосовувався пацієнту, які перенесли аутологічну пересадку кісткового мозку, та пацієнтам інших груп ризику з можливим порушенням функції кісткового мозку, при цьому явищ мієлотоксичності не спостерігалося.

Під час терапії із застосуванням ритуксимабу необхідно регулярно проводити повний аналіз

ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

крові з підрахунком кількості нейтрофілів та тромбоцитів.

Інфекції. Серйозні інфекції, включаючи летальні випадки, можуть розвиватися на фоні терапії ритуксимабом (див. розділ «Побічні реакції»). Препарат не слід вводити пацієнтам із гострими, тяжкими інфекціями (такими як туберкульоз, сепсис та опортуністичні інфекції, див. розділ «Протипоказання»).

Лікарям слід бути обережними при розгляді застосування ритуксимабу пацієнтам з рецидивними чи хронічними інфекціями в анамнезі або з основними захворюваннями, що посилюють схильність пацієнтів до тяжких інфекцій (див. розділ «Побічні реакції»).

Повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В у осіб, які отримували лікування ритуксимабом, у тому числі випадки блискавичного (фульмінантного) гепатиту з летальним наслідком. Більшість таких пацієнтів також отримували цитотоксичну хіміотерапію.

Обмежена інформація з одного дослідження за участю пацієнтів з рецидивним/рефрактерним хронічним лімфолейкозом свідчить, що лікування ритуксимабом також може погіршувати наслідки первинної інфекції вірусом гепатиту В. У всіх пацієнтів до початку лікування ритуксимабом слід робити скринінговий аналіз на вірус гепатиту В (ВГВ), який має включати як мінімум дослідження на HBsAg і HBcAb, а також може бути доповнений визначенням інших відповідних маркерів згідно з місцевими рекомендаціями. Ритуксимаб не слід застосовувати пацієнтам з активним гепатитом В. Пацієнтам з позитивними результатами серологічних досліджень на вірус гепатиту В (HBsAg або HBcAb) перед початком лікування слід проконсультуватися зі спеціалістами із захворювань печінки. Таких пацієнтів слід спостерігати згідно з місцевими медичними стандартами з метою профілактики реактивації вірусу гепатиту В.

Під час постмаркетингового застосування ритуксимабу при неходжкінській лімфомі та хронічному лімфолейкозі надходили повідомлення про дуже рідкі випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість пацієнтів отримували ритуксимаб у комбінації з хіміотерапією або в рамках програми трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Імунізація. Безпека імунізації живими вірусними вакцинами після терапії ритуксимабом не вивчалася у пацієнтів з неходжкінською лімфомою та хронічним лімфолейкозом, тому вакцинація живими вірусними вакцинами не рекомендується. Пацієнтам, які отримували ритуксимаб, можна застосовувати вакцини, що не містять живих вірусів. Проте при застосуванні неживих вакцин може знижуватися частота відповіді. У нерандомізованому дослідженні пацієнти з рецидивними низькодиференційованими неходжкінськими лімфомами, які отримували ритуксимаб в режимі монотерапії, при порівнянні зі здоровими добровольцями контрольної групи мали нижчу частоту відповіді на введення анатоксину правця (16 % проти 81 %) та KLH-неоантигену (гемоцианін фисурелла або гемоцианін лімфи равлика, KLH) (4 % проти 76 % при оцінюванні підвищеного титру антитіл більше ніж у 2 рази). Враховуючи подібність між обома захворюваннями, можна припустити, що у пацієнтів з хронічним лімфолейкозом будуть отримані подібні результати, хоча відповідних клінічних досліджень не проводилося.

Середні титри антитіл проти панелі антигенів (Streptococcus pneumoniae, грип А, епідемічний паротит, краснуха, вітряна віспа), визначені до проведення терапії, зберігалися впродовж періоду тривалістю до 6 місяців після лікування ритуксимабом.

Реакції з боку шкіри. Повідомлялося про тяжкі реакції з боку шкіри, такі як токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) і синдром Стівенса – Джонсона (деякі з летальним наслідком) (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні вказаних реакцій з боку шкіри, якщо є підозра на зв'язок із застосуванням ритуксимабу, лікування слід відмінити назавжди.

Ревматоїдний артрит, гранулематоз з поліангіїтом і мікроскопічний поліангіїт

Пацієнти з ревматоїдним артритом, які раніше не отримували лікування метотрексатом

Застосування ритуксимабу пацієнтам, які раніше не отримували лікування метотрексатом, не рекомендується, оскільки сприятливе співвідношення користі та ризику для цієї популяції не було встановлене.

Інфузійні реакції

Застосування ритуксимабу асоціюється із пов'язаними з інфузією реакціями, що можуть бути зумовлені вивільненням цитокінів та/або інших хімічних медіаторів. Премедикацію, що

полягає у введенні аналгетика/антипіретика та антигістамінного препарату, необхідно проводити перед кожною інфузією ритуксимабу. Пацієнтам з ревматоїдним артритом премедикацію глюкокортикоїдами слід застосовувати перед кожною інфузією ритуксимабу з метою зменшення частоти і тяжкості інфузійних реакцій (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Під час післяреєстраційного застосування ритуксимабу у пацієнтів з ревматоїдним артритом спостерігалися випадки тяжких інфузійних реакцій із летальним наслідком. У пацієнтів з ревматоїдним артритом більшість інфузійних реакцій, зареєстрованих в клінічних дослідженнях, були легкого або помірного ступеня тяжкості. Найбільш частими симптомами були алергічні реакції, які проявлялися головним болем, свербежем, подразненням слизової оболонки горла, гіперемією, висипанням, кропив'янкою, артеріальною гіпертензією та гіпертермією. Загалом кількість пацієнтів, у яких розвинулися інфузійні реакції, була більшою після першої інфузії, ніж після другої інфузії будь-якого з курсів лікування. Частота інфузійних реакцій знижувалася під час наступних курсів лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Такі реакції зазвичай мали оборотний характер при зменшенні швидкості чи перериванні інфузії ритуксимабом і застосуванні жарознижувальних, антигістамінних засобів та в окремих випадках – кисню, внутрішньовенного введення фізіологічного розчину чи бронходилататорів, а також глюкокортикоїдів, якщо необхідно. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами із захворюваннями серця в анамнезі, а також за пацієнтами, у яких раніше виникали серцево-легеневі побічні реакції. Залежно від ступеня тяжкості інфузійних реакцій і обсягу необхідного втручання рекомендується тимчасове переривання або відміна лікування ритуксимабом. У більшості випадків, коли симптоми будуть повністю купірувані, інфузію можна поновити із зменшенням швидкості на 50 % (наприклад зі 100 мг/год до 50 мг/год).

Лікарські засоби для лікування реакцій гіперчутливості, наприклад адреналін, антигістамінні препарати та глюкокортикоїди, повинні бути наготові для негайного застосування у разі алергічної реакції на фоні введення ритуксимабу.

Дані з безпеки застосування ритуксимабу пацієнтам з помірною серцевою недостатністю (клас III за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів [NYHA]) або тяжким неконтрольованим серцево-судинним захворюванням відсутні. У пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом, спостерігалися випадки, коли вже наявні ішемічні захворювання серця набували клінічних проявів, таких як стенокардія, а також миготіння і тріпотіння передсердь. Тому до початку лікування ритуксимабом слід зважити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у результаті інфузійних реакцій у пацієнтів із серцевими захворюваннями в анамнезі і у пацієнтів, у яких раніше виникали серцево-легеневі побічні реакції, а також забезпечити ретельний нагляд за такими пацієнтами під час введення препарату. Оскільки на фоні введення ритуксимабу може розвиватися артеріальна гіпотензія, слід звернути увагу на необхідність утримання від прийому гіпотензивних препаратів протягом 12 годин до інфузії ритуксимабу.

Інфузійні реакції у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом були подібні до таких, які спостерігалися у пацієнтів з ревматоїдним артритом у ході клінічних досліджень (див. розділ «Побічні реакції»).

Кардіальні розлади

У пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом, були зареєстровані випадки стенокардії, серцевої аритмії, зокрема миготіння і тріпотіння передсердь, серцевої недостатності і інфаркту міокарда. Тому за пацієнтами із серцевими захворюваннями в анамнезі слід ретельно спостерігати.

Інфекції

Враховуючи механізм дії ритуксимабу і дані, що В-клітини відіграють важливу роль у підтриманні нормальної імунної відповіді можна прогнозувати, що у пацієнтів існує підвищений ризик інфекцій після лікування ритуксимабом. На фоні терапії ритуксимабом можуть розвиватися серйозні інфекції, у тому числі з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). Ритуксимаб не слід призначати пацієнтам з активними тяжкими інфекціями (наприклад туберкульозом, сепсисом та опортуністичними інфекціями) або пацієнтам із значно ослабленим імунітетом (наприклад із дуже низьким рівнем CD4 або CD8

(див. розділ «Протипоказання»). Лікарям слід виявляти особливу увагу, розглядаючи застосування ритуксимабу пацієнтам з рецидивними чи хронічними інфекціями в анамнезі або з основними захворюваннями, що посилюють схильність пацієнтів до серйозних інфекцій, наприклад до гіпогаммаглобулінемії (див. розділ «Побічна дія»). Рекомендується визначення рівнів імуноглобулінів до початку лікування ритуксимабом.

Пацієнтів, у яких спостерігаються симптоми інфекції після терапії ритуксимабом, необхідно негайно обстежити і призначити відповідне лікування. До початку наступного курсу лікування ритуксимабом пацієнтів потрібно повторно обстежити щодо будь-якого потенційного ризику розвитку інфекцій.

Дуже рідко повідомлялося про випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) з летальним наслідком після застосування ритуксимабу для лікування ревматоїдного артриту та аутоімунних захворювань, у тому числі системного червоного вовчака і васкуліту.

Вірусний гепатит В

Повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В, у тому числі з летальним наслідком, у пацієнтів з ревматоїдним артритом, гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом, які отримують ритуксимаб.

У всіх пацієнтів до початку лікування ритуксимабом слід робити скринінговий аналіз на вірус гепатиту В (ВГВ), який має включати як мінімум дослідження на HBsAg і HBcAb, а також може бути доповнений визначенням інших відповідних маркерів згідно з місцевими рекомендаціями. Ритуксимаб не слід застосовувати пацієнтам з активним гепатитом В. Пацієнтам з позитивними результатами серологічних досліджень на вірус гепатиту В (HBsAg або HBcAb) перед початком лікування слід проконсультуватися зі спеціалістами із захворювань печінки. Таких пацієнтів слід спостерігати згідно з місцевими медичними стандартами з метою профілактики реактивації вірусу гепатиту В.

Пізня нейтропенія

Перед проведенням кожного курсу лікування ритуксимабом слід визначати число нейтрофілів у крові, а також регулярно протягом до 6 місяців після припинення лікування і в разі виявлення симптомів інфекції (див. розділ «Побічні реакції»).

Реакції з боку шкіри

Повідомлялося про тяжкі реакції з боку шкіри, такі як токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) і синдром Стівенса – Джонсона (деякі з летальним наслідком) (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні вказаних реакцій з боку шкіри, якщо є підозра на зв'язок із застосуванням ритуксимабу, лікування слід відмінити назавжди.

Імунізація

До початку терапії ритуксимабом лікарям слід розглянути статус вакцинації пацієнта і дотримуватися чинних рекомендацій з імунізації. Вакцинацію слід завершити не менше ніж за 4 тижні до першого введення ритуксимабу.

Безпека імунізації живими вірусними вакцинами після терапії ритуксимабом не вивчалася. Таким чином, вакцинація живими вірусними вакцинами на фоні лікування ритуксимабом або на фоні зменшення кількості периферичних В-клітин не рекомендується.

Пацієнтам, які отримували лікування ритуксимабом, можна застосовувати вакцини, що не містять живих компонентів. Проте при застосуванні неживих вакцин може знижуватися швидкість відповіді на вакцинацію. У ході рандомізованого дослідження пацієнти з ревматоїдним артритом, які отримували ритуксимаб і метотрексат, мали порівнянну частоту відповіді на введення анатоксину правця (39 % проти 42 %), знижену частоту відповіді на пневмококову полісахаридну вакцину (43 % проти 82 % принаймні до 2 серотипів пневмококових антитіл) та KHL-неоантиген (47 % проти 93 %) при проведенні вакцинації через 6 місяців після введення ритуксимабу порівняно з такою у пацієнтів, які отримували тільки метотрексат. Якщо потреба у вакцинації неживими вакцинами виникає під час лікування ритуксимабом, її слід завершити не менше ніж за 4 тижні до початку наступного курсу лікування ритуксимабом.

Із загального досвіду повторного лікування ритуксимабом протягом одного року пацієнтів з ревматоїдним артритом відомо, що кількість пацієнтів з позитивним титром антитіл проти *S. pneumoniae*, грипу, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи та правцевого

анатоксину була загалом подібною до кількості пацієнтів на початку лікування.
Одночасне/послідовне застосування інших протиревматичних препаратів, які модифікують перебіг захворювання пацієнтам з ревматоїдним артритом.
Одночасне застосування ритуксимабу та протиревматичних препаратів, окрім згаданих в розділах, де описується показання «ревматоїдний артрит» та «дозування», не рекомендується.
Дані досліджень є надто обмеженими, щоб на їх підставі можна було повною мірою оцінити безпеку послідовного застосування інших протиревматичних препаратів, які модифікують перебіг захворювання (в тому числі інгібіторів фактора некрозу пухлини та інших імунобіологічних засобів) після лікування ритуксимабом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Доступні дані свідчать, що частота клінічно значущих інфекцій залишається незмінною при застосуванні таких лікарських засобів пацієнтам, які раніше отримували лікування із застосуванням ритуксимабу, але за такими пацієнтами необхідно вести ретельне спостереження щодо ознак інфекцій, якщо після терапії ритуксимабом застосовано біологічні засоби та/або протизапальні препарати, які модифікують перебіг захворювання.
Злоякісні новоутворення
Імуномодулюючі препарати збільшують ризик розвитку злоякісних новоутворень. Обмежені дані щодо застосування ритуксимабу пацієнтами з ревматоїдним артритом (див. розділ «Побічні реакції») не дають підстав говорити про жодне підвищення ризику злоякісних новоутворень. Однак на цей час не можна виключити ризик розвитку солідних пухлин.
Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності: надходження препарату у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Препарат не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати систему збору відходів за наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Застосування протизаплідних засобів
Враховуючи тривалий час затримки ритуксимабу в організмі пацієнтів з В-клітинним виснаженням, жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування та впродовж 12 місяців після закінчення терапії ритуксимабом.
Вагітність
Відомо, що імуноглобуліни IgG проникають через плацентарний бар'єр. Рівень В-лімфоцитів у новонароджених, матері яких отримували лікування ритуксимабом, не вивчався в клінічних дослідженнях. Даних досліджень за участю вагітних жінок недостатньо, хоча надходили повідомлення про минуще виснаження пулу В-клітин та лімфопенію у деяких немовлят, народжених жінками, які отримували ритуксимаб під час вагітності. Подібні ефекти спостерігались у дослідженнях з тваринами. Тому ритуксимаб не слід призначати вагітним жінкам, якщо тільки можлива користь терапії не перевищує потенційний ризик для плода.
Невідомо, чи потрапляє ритуксимаб у грудне молоко. Однак враховуючи те, що імуноглобуліни класу IgG, що циркулюють у крові матері, потрапляють у грудне молоко і ритуксимаб визначали у молоці лактуючих тварин, жінкам не слід годувати груддю в період лікування та протягом 12 місяців після закінчення лікування ритуксимабом.
У дослідженнях на тваринах не виявлено шкідливого впливу ритуксимабу на репродуктивні органи.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Дослідження впливу ритуксимабу на здатність керувати автомобілем чи іншими механізмами не проводилися. Фармакологічні особливості та профіль побічних реакцій, зареєстрованих на цей час, вказують на те, що ритуксимаб не впливатиме або чинитиме незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати із механізмами.

Спосіб застосування та дози.
Інфузії ритуксимабу слід проводити під ретельним спостереженням досвідченого медичного

ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

персоналу у спеціалізованих відділеннях, де можливе надання невідкладної допомоги (див. розділ «Особливості застосування»).
Перед кожним введенням ритуксимабу слід завжди проводити премедикацію із застосуванням жарознижувального та антигістамінного засобу, наприклад парацетамолу та дифенгідраміну.
У разі лікування пацієнтів із неходжкінською лімфомою та хронічною лімфоцитарною лейкемією слід розглянути доцільність застосування глюкокортикоїдів, якщо ритуксимаб не застосовується у комбінації із хіміотерапією, що містить глюкокортикоїди.
Хворим на ревматоїдний артрит премедикацію із застосуванням 100 мг метилпреднізолону внутрішньовенно слід завершити за 30 хвилин до інфузії ритуксимабом, щоб знизити частоту та тяжкість інфузійних реакцій.
Пацієнтам із гранулематозом і поліангіїтом (гранулематозом Вегенера) або мікроскопічним поліангіїтом рекомендоване внутрішньовенне введення метилпреднізолону у дозі 1000 мг/добу протягом 1 – 3 днів перед першою інфузією ритуксимабом (останню дозу преднізолону можна ввести у той самий день, що і першу дозу ритуксимабу). Надалі пацієнтам слід перорально приймати преднізон по 1 мг/кг/добу (не більше 80 мг/добу і зменшувати дозу якомога швидше, виходячи із клінічної потреби) протягом та після застосування ритуксимабу.

Дозування

Необхідно перевіряти етикетки лікарського засобу, щоб переконатися, що пацієнту вводять саме ту лікарську форму (для внутрішньовенного або підшкірного введення), яка була йому призначена.

Неходжкінська лімфома.

Фолікулярна неходжкінська лімфома.

Комбінована терапія.

Рекомендована доза ритуксимабу у комбінації з хіміотерапією для індукційного лікування раніше не лікованих пацієнтів або пацієнтів з рецидивними/рефрактерними фолікулярними лімфомами становить 375 мг/м^2 поверхні тіла на цикл із загальною тривалістю лікування до 8 циклів.
Ритуксимаб слід вводити в 1 день кожного циклу хіміотерапії після внутрішньовенного введення кортикостероїдного компонента хіміотерапії, якщо він передбачений схемою лікування.

Підтримувальна терапія.

Раніше не лікована фолікулярна лімфома.

Раніше не лікованим хворим, у яких була отримана відповідь на індукційну терапію, ритуксимаб призначають у дозі 375 мг/м^2 поверхні тіла 1 раз на 2 місяці (починаючи через 2 місяці після останньої дози індукційної терапії) до прогресування захворювання або впродовж максимального періоду тривалістю 2 роки.

Рецидивна/рефрактерна фолікулярна лімфома.

Хворим з рецидивом/рефрактерним захворюванням, у яких була отримана відповідь на індукційну терапію, ритуксимаб призначають у дозі 375 мг/м^2 поверхні тіла 1 раз на 3 місяці (починаючи через 3 місяці після останньої дози індукційної терапії) до прогресування захворювання або впродовж максимального періоду тривалістю 2 роки.

Монотерапія.

Рецидивна/рефрактерна фолікулярна лімфома.

Рекомендована доза ритуксимабу при застосуванні у монотерапії для індукційного лікування дорослих пацієнтів з фолікулярними лімфомами III – IV стадій, які є резистентними до хіміотерапії або знаходяться у стадії другого або подальшого рецидиву після хіміотерапії, становить 375 мг/м^2 поверхні тіла, що вводяться у вигляді внутрішньовенної інфузії 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів.
Рекомендована доза при повторному лікуванні ритуксимабом як монотерапії пацієнтів, у яких була отримана відповідь на попередню монотерапію ритуксимабом з приводу рецидивної/рефрактерної фолікулярної лімфоми, становить 375 мг/м^2 поверхні тіла, що вводяться у вигляді внутрішньовенної інфузії 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів.

Дифузна В-великоклітинна неходжкінська лімфома.

Ритуксимаб слід застосовувати у комбінації з хіміотерапією за схемою CHOP. Рекомендована доза ритуксимабу – 375 мг/м^2 поверхні тіла – вводиться в 1-й день кожного циклу 8-циклової хіміотерапії після внутрішньовенного введення кортикостероїдного компонента схеми CHOP. Безпека та ефективність застосування ритуксимабу у комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами для лікування дифузних В-великоклітинних неходжкінських лімфом не встановлені.

Корекція дози в ході терапії.

Зменшувати дозу ритуксимабу не рекомендується. Якщо ритуксимаб вводять у комбінації з хіміотерапією, потрібно керуватися стандартними рекомендаціями щодо зниження дози хіміотерапевтичних препаратів.

Хронічний лімфолейкоз.

У пацієнтів з хронічним лімфолейкозом необхідно провести, починаючи за 48 годин до початку інфузії ритуксимабом, профілактику із застосуванням адекватної гідратації та засобів, які зменшують рівень сечової кислоти, з метою зниження ризику синдрому лізису пухлини.

При кількості лімфоцитів більше 25 × 10^9/л рекомендується застосування преднізону/преднізолону у дозі 100 мг внутрішньовенно незадовго перед інфузією ритуксимабу з метою зменшення частоти і тяжкості гострих інфузійних реакцій та/або синдрому вивільнення цитокінів.

Рекомендована доза ритуксимабу у комбінації з хіміотерапією для раніше не лікованих хворих і хворих з рецидивним/рефрактерним хронічним лімфолейкозом становить 375 мг/м^2 поверхні тіла – вводиться в 0-й день першого циклу з наступним введенням дози 500 мг/м^2 поверхні тіла – вводиться в 1-й день кожного наступного циклу протягом всього 6 циклів. Хіміотерапію слід проводити після інфузії ритуксимабу.

Ревматоїдний артрит.

Курс терапії ритуксимабом складається з 2 внутрішньовенних введень препарату по 1000 мг. Рекомендована доза ритуксимабу становить 1000 мг внутрішньовенно. Наступне введення препарату у дозі 1000 мг проводиться через 2 тижні.

Потреба у подальших курсах повинна визначатися через 24 тижні після попереднього курсу. У цей час повторне лікування необхідно проводити, якщо зберігаються ознаки залишкової активності захворювання; в іншому випадку повторне лікування слід відкласти до поновлення активності захворювання.

Доступні дані свідчать, що клінічна відповідь зазвичай досягається протягом 16 – 24 тижнів після початкового курсу лікування. Доцільність продовження терапії необхідно ретельно повторно розглянути для пацієнтів, у яких впродовж цього періоду часу відсутні очевидні докази терапевтичної користі.

Гранулематоз з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом.

Рекомендована доза ритуксимабу з метою індукції ремісії гранулематозу з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом становить 375 мг/м^2 поверхні тіла, що вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії один раз на тиждень протягом 4 тижнів (всього 4 інфузії).

Під час і після завершення терапії ритуксимабу пацієнтам з гранулематозом з поліангіїтом або мікроскопічним поліангіїтом рекомендується проведення профілактики пневмоцистної пневмонії (яку викликає *Pneumocystis jiroveci*).

Дозування в особливих випадках.

Хворі літнього віку (> 65 років). Хворим літнього віку корекція дози не потрібна.

Спосіб введення.

Ритуксимаб вводять внутрішньовенно інфузійно (повільно) через окремий катетер.

Не можна вводити препарат внутрішньовенно струминно чи болюсно.

Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо появи синдрому вивільнення цитокінів (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнти, в яких розвиваються прояви тяжких реакцій, зокрема виражена задишка, бронхоспазм або гіпоксія, потребують негайного переривання інфузії. Після виникнення таких реакцій пацієнтів з неходжкінською лімфомою потрібно обстежити на ознаки синдрому лізису пухлини, у тому числі провести відповідні лабораторні аналізи, а також рентгенографію грудної клітки для виявлення інфільтратів у

легенях. Інфузії не слід поновлювати, поки повністю не зникнуть усі симптоми та нормалізуються лабораторні показники і дані рентгенографії грудної клітки. Тоді інфузію можна поновити зі швидкістю, що становить не більше ніж половину початкової швидкості. Якщо такі ж тяжкі побічні реакції трапляються і вдруге, в кожному окремому випадку слід серйозно обміркувати рішення стосовно припинення лікування.
Реакції легкої або помірної тяжкості, пов'язані з інфузією (див. розділ «Особливості застосування»), зазвичай минають при зменшенні швидкості інфузії. Швидкість інфузії можна збільшити при полегшенні симптомів.
Перша інфузія
Рекомендована початкова швидкість інфузії становить 50 мг/год; через 30 хвилин її можна збільшувати на 50 мг/год кожні 30 хвилин до досягнення максимальної швидкості 400 мг/год.
Подальші інфузії
Всі показання
Подальші інфузії ритуксимабу можна починати на швидкості 100 мг/год і через кожні 30 хвилин збільшувати її на 100 мг/год до досягнення максимальної швидкості 400 мг/год.
Лише ревматоїдний артрит
Альтернативна схема подальшого застосування із більшою швидкістю інфузії
Якщо у пацієнта не виникло серйозних інфузійних реакцій на першу чи наступну інфузію ритуксимаб у дозі 1000 мг при введенні за стандартною схемою, другу та наступні інфузії препарату можна проводити із більшою швидкістю, вводячи препарат у тій самій концентрації, що і у попередніх інфузіях (4 мг/мл в об'ємі 250 мл). Препарат вводять зі швидкістю 250 мг/год протягом перших 30 хвилин і зі швидкістю 600 мг/год – протягом наступних 90 хвилин. Якщо пацієнт переносить більшу швидкість інфузії, надалі препарат можна вводити за цією схемою.
Пацієнтам із клінічно значимими серцево-судинними захворюваннями, в тому числі аритмією, або тим, у кого виникали серйозні інфузійні реакції на попереднє застосування будь-якого біологічного лікарського засобу або ритуксимабу, не слід збільшувати швидкість інфузії.
Правила приготування і зберігання розчину
Препарат постачається у стерильних без консервантів апірогенних флаконах для одноразового використання.
Потрібну кількість ритуксимабу набирають в асептичних умовах і розводять до розрахункової концентрації ритуксимабу (1 – 4 мг/мл) в інфузійному флаконі (пакеті) зі стерильним апірогенним 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози. Для перемішування розчину обережно перевертають флакон (пакет), щоб уникнути піноутворення. Слід звернути увагу на те, щоб забезпечити стерильність приготованого розчину. Оскільки лікарський засіб не містить ніяких антибактеріальних консервантів чи бактеріостатичних засобів, слід дотримуватись правил асептики. Препарат перед застосуванням слід спочатку оглянути щодо сторонніх домішок або зміни забарвлення.
Приготований інфузійний розчин ритуксимабу зберігає фізичну та хімічну стабільність протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °С і протягом 12 годин при кімнатній температурі.
З мікробіологічної точки зору приготовлений розчин потрібно використати негайно.
Якщо препарат не використовується відразу, то за час та умови зберігання приготовленого розчину відповідає споживач. Зберігати розчин можна не більше 24 години при температурі від 2 до 8 °С і лише тоді, коли приготування розчину проводилося в контрольованих та валідованих асептичних умовах.
Діти.
Безпека та ефективність ритуксимабу для дітей (віком до 18 років) не встановлені. Даних щодо цього немає.

Передозування.
Досвід застосування ритуксимабу у дозах, вищих за схвалені для внутрішньовенного введення, обмежений. На цей час найвища внутрішньовенна доза ритуксимабу, що була досліджена у людини, становить 5000 мг (2250 мг/м^2). Цю дозу було застосовано у клінічному

досліджені зі збільшенням дози пацієнтам із хронічною лімфоцитарною лейкемією. Додаткових загроз безпеці пацієнтів виявлено не було.
У разі передозування слід негайно перервати інфузію та пильно спостерігати за станом пацієнта.
В ході післяреєстраційного спостереження повідомлялося про 5 випадків передозування ритуксимабом. У трьох випадках про небажані явища не повідомлялося. В інших двох випадках повідомлялося про грипоподібні симптоми при застосуванні ритуксимабу в дозі 1,8 г та про дихальну недостатність з летальним наслідком при застосуванні ритуксимабу в дозі 2 г.

Побічні реакції.
Неходжкінські лімфоми і хронічний лімфолейкоз
Загальний профіль безпеки застосування ритуксимабу при неходжкінській лімфомі та хронічному лімфолейкозі визначений на основі даних щодо пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях, та на основі даних післяреєстраційного спостереження. Пацієнти отримували лікування ритуксимабом або у вигляді монотерапії (з метою індукційного лікування чи підтримувального лікування після індукційного лікування), або у комбінації з хіміотерапією.
Найбільш часті побічні реакції у пацієнтів, які отримували ритуксимаб, були пов'язані з інфузійною реакцією та розвивалися у більшості пацієнтів під час першої інфузії. Частота появи побічних реакцій, пов'язаних з інфузією, істотно зменшується при наступних інфузіях і становить менше 1 % після введення восьмої дози ритуксимабу.
Випадки інфекцій (переважно бактеріальних і вірусних) спостерігалися приблизно у 30 – 55 % пацієнтів протягом клінічних досліджень пацієнтів із неходжкінською лімфомою та у 30 – 50 % пацієнтів з хронічним лімфолейкозом.
Найчастішими серйозними побічними реакціями були такі, що пов'язані з інфузійною реакцією (у тому числі синдром вивільнення цитокінів, синдром лізису пухлини); інфекції; явища з боку серцево-судинної системи (див. розділ «Особливості застосування»).
Інші серйозні побічні реакції включали реактивацію гепатиту В та прогресивну мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) (див. розділ «Особливості застосування»).
Далі наводяться побічні реакції, що спостерігалися під час монотерапії ритуксимабом або при комбінованому лікуванні з хіміотерапією. У кожній групі за частотою побічні реакції наводяться у порядку зменшення серйозності. Для опису частоти побічних реакцій використовуються такі категорії: дуже часті (≥1/10), часті (≥1/100 і <1/10), нечасті (≥1/1000 і <1/100), поодинокі (≥1/10000 і <1/1000), рідкісні (<1/10 000), частота невідома (не може бути розрахована на основі наявних даних). Побічні реакції, ідентифіковані тільки протягом післяреєстраційного спостереження, частота яких не може бути розрахована, вказані у категорії «частота невідома».
Інфекції та інвазії: дуже часті – бактеріальні інфекції, вірусні інфекції, бронхіт*; часті – сепсис, пневмонія*, фебрильна інфекція*, оперізувальний лишай*, інфекції дихальних шляхів*, грибкові інфекції, інфекції невідомої етіології, гострий бронхіт*, синусит*, гепатит В[1]; поодинокі – серйозні вірусні інфекції[2], пневмоцистна пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii*; рідкісні – прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія.
З боку крові та лімфатичної системи: дуже часті – нейтропенія, лейкопенія, фебрильна нейтропенія*, тромбоцитопенія*; часті – анемія, панцитопенія*, гранулоцитопенія*; нечасті – порушення згортання крові, апластична анемія, гемолітична анемія, лімфаденопатія; рідкісні – транзиторне підвищення рівня IgM в сироватці крові; частота невідома – пізня нейтропенія[3].
З боку імунної системи: дуже часті – інфузійні реакції[4], ангіоневротичний набряк; часті – підвищена чутливість; поодинокі – анафілаксія; рідкісні – синдром лізису пухлини, синдром вивільнення цитокінів[4], реакція по типу сироваткової хвороби; частота невідома – гостра оборотна тромбоцитопенія, пов'язана з інфузією[4].
З боку обміну речовин, метаболізму: часті – гіперглікемія, зниження маси тіла, периферичні набряки, набряки обличчя, підвищення активності лактатдегідрогенази, гіпокальціємія.
З боку психіки: нечасті – депресія, нервовість.

З боку нервової системи: часті – парестезії, гіпестезії, тривога, безсоння, вазодилатація, запаморочення, неспокій; нечасті – спотворення смаку; рідкісні – периферична нейропатія, параліч лицевого нерва[5]; частота невідома – краніальна нейропатія, втрата іншої чутливості[5].
З боку органів зору: часті – порушення сльозовиділення, кон'юнктивіт; рідкісні – тяжка втрата зору[5].
З боку органів слуху та вестибулярного апарату: часті – дзвін у вухах, біль у вухах; частота невідома – втрата слуху[5].
З боку серцево-судинної системи: часті – інфаркт міокарда[4 і 6] *, аритмія*, фібриляція передсердь*, тахікардія*, порушення з боку серця*, артеріальна гіпертензія, ортостатична гіпотонія, артеріальна гіпотензія; нечасті – лівошлуночкова недостатність*, суправентрикулярна тахікардія*, шлуночкова тахікардія*, стенокардія*, ішемія міокарда*, брадикардія; поодинокі – тяжкі захворювання серця[4 і 6]; рідкісні – серцева недостатність[4 і 6], васкуліт (переважно шкірний), лейкоцитокластичний васкуліт.
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часті –бронхоспазм[4], захворювання дихальної системи, біль у грудній клітці, задишка, збільшення кашлю, нежить; нечасті – астма, облітеруючий бронхіоліт, ураження легень, гіпоксія; поодинокі – інтерстиціальне захворювання легень[7]; рідкісні – дихальна недостатність[4]; частота невідома – легеневі інфільтрати.
З боку травної системи: дуже часті – нудота; часті – блювання, діарея, абдомінальний біль, дисфагія, стоматит, запор, диспепсія, анорексія, подразнення в горлі; нечасті – здуття живота; рідкісні – шлунково-кишкова перфорація[7].
З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже часті – свербіж, висипання, алопеція*; часті – кропив'янка, пітливість, нічна пітливість, розлади з боку шкіри*; рідкісні – тяжкі бульозні шкірні реакції, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла)[7].
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часті – м'язовий гіпертонус, міалгія, болі в суглобах, біль у спині, біль у шиї, болі.
З боку нирок та сечовидільної системи: рідкісні – ниркова недостатність[4].
Загальні розлади та реакції у місці введення: дуже часті – гарячка, озноб, астенія, головний біль; часті – біль у пухлині, припливи, нездужання, синдром застуди, слабкість*, тремтіння*, поліорганна недостатність[4]*; поодинокі – біль у місці інфузії.
Обстеження: дуже часті – зниження рівня IgG.
Для кожної побічної реакції показник частоти виникнення розраховувався на основі реакцій усіх ступенів тяжкості (від легкої до тяжкої), за винятком побічних реакцій, позначених «*», показник частоти виникнення яких розраховувався на основі лише тяжких реакцій (≥ 3 ступеня тяжкості за загальними критеріями токсичності Національного інституту раку, США).
[1] В тому числі реактивація та первинні інфекції; частота при застосуванні режиму R-FC при рецидивному/рефрактерному ХЛЛ (хронічний лімфолейкоз).
[2] Також див. розділ «Інфекції» нижче.
[3] Також див. розділ «Побічні реакції з боку крові» нижче.
[4] Також див. розділ «Інфузійні реакції» нижче. В рідких випадках повідомлялось про випадки з летальним наслідком.
[5] Симптоми черепно-мозкової нейропатії. Спостерігалось у різний час до декількох місяців після завершення терапії препаратом Ритуксим.
[6] Спостерігалось переважно у пацієнтів з раніше перенесеними серцевими захворюваннями, у пацієнтів, які проходила кардіотоксичну хіміотерапію, і переважно асоціювалося з пов'язаними з інфузією реакціями.
[7] В тому числі випадки з летальним наслідком.

Під час досліджень повідомлялося про такі небажані явища: токсичний вплив на кров, нейтропенічна інфекція, інфекція сечовивідних шляхів, сенсорний розлад, гіпертермія. При цьому їх частота була такою ж або нижчою в групі лікування ритуксимабом порівняно з контрольними групами.
Під час досліджень більше ніж у 50 % пацієнтів були зареєстровані симптоми, що вказують на інфузійні реакції, які спостерігалися переважно під час першої інфузії та зазвичай з продовж

перших 1 – 2 годин. Ці симптоми в більшості випадків поєднували гарячку, озноб та тремтіння. Інші симптоми включали гіперемію, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, блювання, нудоту, кропив'янку/висипання, втомлюваність, головний біль, подразнення слизової оболонки горла, риніт, свербіж, біль, тахікардію, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, задишку, диспепсію, астенію та ознаки синдрому лізису пухлини. Тяжкі інфузійні реакції (такі як бронхоспазм, артеріальна гіпотензія) розвивалися у близько 12 % пацієнтів. У деяких випадках повідомлялося про інфаркт міокарда, фібриляцію передсердь, набряк легень та гостру зворотну тромбоцитопенію. Загострення вже наявних серцевих захворювань, наприклад стенокардії чи застійної серцевої недостатності, або тяжкі явища з боку серця (серцева недостатність, інфаркт міокарда, фібриляція передсердь), набряк легень, поліорганна недостатність, синдром лізису пухлини, синдром вивільнення цитокінів, ниркова недостатність та дихальна недостатність спостерігалися із нижчою частотою або частота була невідома. Частота появи інфузійних симптомів істотно зменшувалась при наступних інфузіях і становила <1 % пацієнтів під час восьмого циклу лікування, до складу якого входило лікування ритуксимабом.

Опис окремих побічних реакцій

Інфекції

Ритуксим індукує В-клітинне виснаження приблизно у 70 – 80 % пацієнтів, але тільки у меншості пацієнтів застосування препарату супроводжувалося зниженням рівня імуноглобулінів у сироватці крові.

Про випадки локалізованої кандидозної інфекції, а також про випадки оперізувального лишаю повідомлялося з вищою частотою в групах пацієнтів, які в ході рандомізованих досліджень отримували ритуксимаб. Тяжкі інфекції розвинулися приблизно у 4 % пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом у вигляді монотерапії. Більш висока частота інфекцій в цілому, у тому числі інфекцій 3-го чи 4-го ступенів, спостерігалася на фоні підтримувального лікування ритуксимабом протягом періоду тривалістю до 2 років порівняно із групою спостереження. Не відзначалося кумулятивної токсичності стосовно інфекцій, зареєстрованих протягом дворічного періоду лікування. Крім того, при лікуванні ритуксимабом повідомлялося про інші серйозні вірусні інфекції – першу появу, реактивацію чи загострення – у деяких випадках з летальним наслідком. Більшість пацієнтів отримували ритуксимаб у комбінації з хіміотерапією або в рамках програми трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Прикладами таких серйозних вірусних інфекцій є інфекції, спричинені вірусами герпесу (цитомегаловірус, вірус вітряної віспи та вірус простого герпесу), вірусом Джона Канінгема (JC) (прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)) та вірусом гепатиту С. Випадки ПМЛ з летальним наслідком, що виникали після прогресування захворювання та повторного лікування, також спостерігалося під час клінічних досліджень. Надходили повідомлення про випадки реактивації гепатиту В, більшість з яких спостерігалися у пацієнтів, які отримували ритуксимаб у комбінації з цитотоксичною хіміотерапією. У пацієнтів з рецидивним/рефрактерним хронічним лімфолейкозом частота вірусного гепатиту В ступенів 3/4 (реактивація та первинна інфекція) становила 2 % при лікуванні за схемою R-FC (ритуксимаб, флударабін, циклофосфамід) порівняно з 0 % при лікуванні за схемою FC (флударабін, циклофосфамід). Прогресування саркоми Капоші спостерігалося у пацієнтів з уже наявною саркомою Капоші, які отримували ритуксимаб. Вказані випадки спостерігалися при застосуванні препарату за незареєстрованими показаннями, а більшість пацієнтів були ВІЛ-позитивними.

Побічні реакції з боку крові

У дослідженнях монотерапії ритуксимабом, що вводився протягом 4 тижнів, відхилення в аналізі крові спостерігалися у меншої кількості пацієнтів і зазвичай були легкими та мали оборотний характер. Тяжка (ступеня 3/4) нейтропенія виникала у 4,2 % пацієнтів, анемія – у 1,1 %, а тромбоцитопенія – у 1,7 % пацієнтів. Під час підтримувального лікування ритуксимабом протягом періоду лікування тривалістю до 2 років про лейкопенію (5 % проти 2 %, ступінь 3/4) та нейтропенію (10 % проти 4 %, ступінь 3/4) повідомлялося частіше, ніж в групі спостереження. Частота тромбоцитопенії була низькою (<1 %, ступінь 3/4) і не відрізнялася між групами лікування. У дослідженнях ритуксимаб у комбінації з хіміотерапією

лейкопенія ступеня 3/4 (R-CHOP 88 % порівняно з CHOP 79 %; R-FC 23 % порівняно з FC 12 %), нейтропенія (R-CVP 24 % порівняно з CVP 14 %; R-CHOP 97 % порівняно з CHOP 88 %; R-FC 30 % порівняно з FC 19% при раніше не лікованому хронічному лімфолейкозі), панцитопенія (R-FC 3 % порівняно з FC 1 % при раніше не лікованому хронічному лімфолейкозі) зазвичай спостерігалися із вищою частотою порівняно із застосуванням тільки хіміотерапії. Проте вища частота нейтропенії у пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом з хіміотерапією, не асоціювалася із вищою частотою розвитку інфекцій та паразитарних захворювань порівняно з пацієнтами, які отримували тільки хіміотерапію. В дослідженнях у раніше не лікованих пацієнтів з ХЛЛ і пацієнтів з рецидивним/рефрактерним ХЛЛ було встановлено, що у до 25 % пацієнтів, які отримували схему лікування R-FC, нейтропенія була тривалою (тобто число нейтрофілів залишалося нижче 1×10^9/л в період з 24-го по 42-го день після введення останньої дози) або розвивалася пізно (тобто число нейтрофілів нижче 1×10^9/л після 42 дня після введення останньої дози у пацієнтів без тривалої нейтропенії в анамнезі або у яких відбулося відновлення числа нейтрофілів до 42-го дня) після лікування ритуксимабом у комбінації зі схемою FC. Немає повідомлень про відмінності стосовно частоти виникнення анемії. Повідомлялося про окремі випадки пізньої нейтропенії, що розвивалася більше ніж через чотири тижні після останньої інфузії ритуксимабом. У дослідженні препарату як лікування першої лінії при хронічному лімфолейкозі у пацієнтів із стадією С за Бінетом [Binet] більша частота побічних реакцій спостерігалася в групі лікування за схемою R-FC, ніж в групі лікування за схемою FC (R-FC 83 % проти FC 71 %). У дослідженні при рецидивному/рефрактерному хронічному лімфолейкозі тромбоцитопенія 3/4 ступеня спостерігалася у 11 % пацієнтів у групі лікування за схемою R-FC порівняно з 9 % пацієнтів в групі FC.

У дослідженнях ритуксимаб за участю пацієнтів з макроглобулінемією Вальденстрема спостерігалося транзиторне підвищення рівнів IgM в сироватці крові після початку лікування, що може супроводжуватися підвищенням в'язкості крові та супутніми симптомами. Транзиторне зростання рівня IgM зазвичай поверталося принаймні до початкового рівня протягом 4 місяців.

Побічні реакції з боку серцево-судинної системи

Реакції з боку серцево-судинної системи під час клінічних досліджень монотерапії ритуксимабом спостерігалися у 18,8 % пацієнтів, при цьому найчастіше в повідомленнях йшлося про явища артеріальної гіпотензії та артеріальної гіпертензії. Під час інфузій повідомлялося про випадки аритмії 3-го або 4-го ступенів (в тому числі шлуночкова та надшлуночкова тахікардія) та стенокардії. На фоні підтримувального лікування частота розладів з боку серця 3/4-го ступеня була порівнянною у пацієнтів, які отримували ритуксимаб, та в групі спостереження. Про явища з боку серця повідомлялося як про серйозні небажані явища (включаючи фібриляцію передсердь, інфаркт міокарда, лівошлуночкову недостатність, ішемію міокарда) у 3 % пацієнтів, які отримували ритуксимаб, порівняно з частотою <1 % в групі спостереження. У дослідженнях застосування ритуксимабу у комбінації з хіміотерапією частота серцевої аритмії 3-го та 4-го ступенів, переважно надшлуночкової аритмії, наприклад тахікардії та миготіння/тріпотіння передсердь, була вищою в групі лікування за схемою R-CHOP (14 пацієнтів, 6,9 %) порівняно з групою лікування за схемою CHOP (3 пацієнти, 1,5 %). Ці аритмії розвивалися або під час інфузії ритуксимабом або асоціювалися із провокуючими станами, такими як гарячка, інфекція, гострий інфаркт міокарда чи вже наявні захворювання дихальної та серцево-судинної систем. Відмінностей між групами лікування за схемами R-CHOP та CHOP щодо частоти явищ з боку серця 3-го і 4-го ступенів, в тому числі серцевої недостатності, захворювань міокарда та проявів ішемічної хвороби серця, не спостерігалося. При хронічному лімфолейкозі загальна частота розладів з боку серця 3-го чи 4-го ступенів була низькою як у дослідженні препарату як лікування першої лінії (4 % при схемі лікування R-FC, 3 % при схемі лікування FC), так і в дослідженні при рецидивному/рефрактерному захворюванні (4 % при схемі лікування R-FC, 1 % при схемі лікування FC).

Органи дихання

Повідомлялося про випадки інтерстиціального захворювання легень, деякі з яких летальним

ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

наслідком.

Неврологічні порушення

Під час лікування (початкова фаза лікування в складі терапії за схемою R-CHOP не більше 8 циклів) у 4 пацієнтів (2 %), які отримували лікування за схемою R-CHOP, усі з факторами ризику для серцево-судинної системи, на фоні першого циклу лікування розвинулися гострі розлади мозкового кровообігу тромбоемболічного генезу. Відмінностей між групами лікування щодо частоти інших тромбоемболічних явищ не було. Для порівняння, у 3 пацієнтів (1,5 %) в групі лікування за схемою CHOP спостерігалися цереброваскулярні явища, що розвинулися під час періоду подальшого спостереження. При хронічному лімфолейкозі загальна частота розладів з боку нервової системи 3-го чи 4-го ступенів була низькою як в дослідженні першої лінії (4 % при схемі лікування R-FC, 4 % при схемі лікування FC), так і в дослідженнях рецидивного/рефрактерного захворювання (3 % при схемі лікування R-FC, 3 % при схемі лікування FC).

Повідомлялося про синдром оборотної задньої енцефалопатії/ лейкоенцефалопатії. Симптоми включали зорові розлади, головний біль, епілепсію та зміни психічного стану, що супроводжувалися або не супроводжувалися артеріальною гіпертензією. Діагноз синдрому оборотної задньої енцефалопатії/лейкоенцефалопатії потребує підтвердження за допомогою томографії головного мозку. У випадках, про які повідомлялось, відзначалися визначені фактори ризику розвитку синдрому оборотної задньої енцефалопатії/ лейкоенцефалопатії, в тому числі основне захворювання пацієнта, артеріальна гіпертензія, імуносупресивна терапія та/або хіміотерапія.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

У деяких випадках у пацієнтів, які отримували ритуксимаб для лікування неходжкінської лімфоми, спостерігалася перфорація шлунково-кишкового тракту, іноді летальна. У більшості таких випадків ритуксимаб застосовували разом з хіміотерапією.

Рівні IgG

У клінічних дослідженнях підтримувального лікування ритуксимабом при рецидивній/рефрактерній фолікулярній лімфомі медіана рівня IgG знаходилася нижче нижньої межі нормального значення (НМН) (< 7 г/л) після індукційного лікування як в групі спостереження, так і в групі лікування ритуксимабом. У групі спостереження медіана рівня IgG надалі зростала, досягаючи значення вище НМН, але залишалася незміненою в групі лікування ритуксимабом. Частка пацієнтів з рівнем IgG нижче НМН становила близько 60 % у групі прийому ритуксимабу впродовж 2 років періоду лікування, тоді як в групі спостереження відзначено її зменшення (36 % після 2 років).

Невелике число випадків гіпогаммаглобулінемії (спонтанних і описаних у наукових публікаціях) спостерігалося у дітей, які отримували лікування ритуксимабом, що в деяких випадках були тяжкими і потребували тривалої замісної терапії імуноглобуліном. Наслідки тривалого виснаження В-клітин у дітей невідомі.

Реакції з боку шкіри

Дуже рідко повідомлялося про випадки токсичного епідермального некролізу (синдром Лайєлла) і синдрому Стівенса – Джонсона, деякі з них були з летальним наслідком.

Субпопуляції пацієнтів (монотерапія ритуксимабом)

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років): частота побічних реакцій усіх ступенів тяжкості та побічних реакцій ступеня 3/4 у пацієнтів літнього віку була близькою до частоти у молодших пацієнтів (< 65 років).

Високе пухлинне навантаження

У пацієнтів з високим пухлинним навантаженням частота побічних реакцій 3/4 ступеня була вищою порівняно з такою у пацієнтів без високого пухлинного навантаження (25,6 % проти 15,4 %). Частота побічних реакцій усіх ступенів була подібною в обох групах пацієнтів.

Повторне лікування

Кількість пацієнтів, які повідомили про побічні реакції при повторному лікуванні з додатковими курсами прийому ритуксимабу, була близькою до кількості пацієнтів, які повідомили про побічні реакції під час первинного лікування (побічні реакції усіх ступенів та 3/4 ступеня).

Субпопуляції пацієнтів (комбінована терапія ритуксимабом)

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Частота небажаних явищ 3/4 ступеня з боку крові та лімфатичної системи при раніше не лікованому або рецидивному/рефрактерному хронічному лімфолейкозі була вищою у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами (< 65 років).

Ритуксимаб у терапії ревматоїдного артриту

Загальний профіль безпеки ритуксимабу при ревматоїдному артриті визначений на основі даних клінічних досліджень, а також даних післяреєстраційного спостереження.

Профіль безпеки ритуксимабу у пацієнтів з ревматоїдним артритом середнього і тяжкого ступеня тяжкості підсумовано в наведеному нижче розділі. В клінічних дослідженнях понад 3100 пацієнтів отримали принаймні один курс лікування, і за ними велося спостереження впродовж періоду тривалістю від 6 місяців до понад 5 років; приблизно 2400 пацієнтів отримали два або більше курси лікування, з них понад 1000 пацієнтів отримали 5 і більше курсів. Інформація з безпеки, зібрана в ході постреєстраційного спостереження, відображає очікуваний профіль небажаних реакцій, що спостерігався у клінічних дослідженнях застосування ритуксимабу (див. розділ «Особливості застосування»).

Додатково до метотрексату (10 – 25 мг/тиждень) пацієнти отримували 2 курси по 1000 мг ритуксимабу, розділені двотижневим інтервалом. Інфузії ритуксимабу проводили після внутрішньовенної інфузії 100 мг метилпреднізолону; пацієнти також приймали преднізон внутрішньо протягом 15 днів. Для опису частоти побічних реакцій використовують такі категорії: дуже часті (≥1/10), часті (≥1/100 і <1/10), нечасті (≥1/1000 і <1/100), поодинокі (≥1/10000 і <1/1000), рідкісні (<1/10 000). У кожній групі за частотою побічні реакції наводяться у порядку зменшення серйозності.

Найбільш частими побічними реакціями, що виникали через прийом ритуксимабу, були інфузійні реакції. Загальна частота інфузійних реакцій у клінічних дослідженнях становила 23 % при першій інфузії і зменшувалася при наступних інфузіях. Серйозні інфузійні реакції були непоширеними (0,5 % пацієнтів) і спостерігалися переважно під час початкового курсу лікування. Окрім побічних реакцій, що спостерігалися в клінічних дослідженнях ритуксимабу при лікуванні ревматоїдного артриту, в ході післяреєстраційного спостереження повідомлялося про прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (див. розділ «Особливості застосування») та реакцію по типу сироваткової хвороби.

Інфекції та інвазії: дуже часті – інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів; часті – бронхіт, синусит, гастроентерит, епідермофітія стоп; рідкісні – прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, реактивація гепатиту В.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: часті – нейтропенія[1]; поодинокі – пізня нейтропенія[2]; рідкісні – реакція по типу сироваткової хвороби.

Кардіальні порушення: поодинокі – стенокардія, фібриляція передсердь, серцева недостатність, інфаркт міокарда; рідкісні – тріпотіння передсердь.

Порушення з боку імунної системи/загальні розлади та реакції у місці введення: дуже часті – інфузійні реакції[3] (артеріальна гіпертензія, нудота, висипання, гіпертермія, свербіж, кропив'янка, подразнення слизової оболонки горла, гарячі припливи, артеріальна гіпотензія, риніт, озноб, тахікардія, втомлюваність, біль у ротовій порожнині та глотці, периферичний набряк, еритема); нечасті – інфузійні реакції[3] (генералізований набряк, бронхоспазм, хрипи, набряк гортані, ангіоневротичний набряк, генералізований свербіж, анафілаксія, анафілактоїдна реакція).

Порушення обміну речовин, метаболізму: часті – гіперхолестеринемія.

Неврологічні порушення: дуже часті – головний біль; часті – парестезія, мігрень, запаморочення, ішіас.

Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини: часті – алопеція; рідкісні – синдром Стівенса – Джонсона[5], токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла).

Психічні порушення: часті – депресія, тривожність.

Шлунково-кишкові порушення: часті – диспепсія, діарея, гастроезофагеальний рефлюкс, утворення виразок у ротовій порожнині, біль у верхніх відділах живота.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часті – артралгія, м'язово-

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * Мінськ * 36535 * ДОМ'ЕР ФАРМА * ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

скелетний біль, остеоартрит, бурсит.

Обстеження: дуже часті – зниження рівня IgM[4]; часті – зниження рівня IgG[4].

[1] Частота категорії розрахована на основі лабораторних даних, зібраних у рамках рутинного лабораторного моніторингу в клінічних дослідженнях.

[2] Частота категорії взята з післяреєстраційних даних.

[3] Реакції, що спостерігалися під час або протягом 24 годин після інфузії. Також див. нижче «Інфузійні реакції». Пов'язані з інфузією реакції можуть виникати в результаті гіперчутливості та/або через механізм дії препарату.

[4] Включаючи спостереження, зібрані під час рутинного лабораторного моніторингу.

[5] У тому числі летальні випадки.

Багаторазові курси лікування

Множинні курси лікування асоціюються з профілем побічних реакцій, близьким до того, що спостерігався після першого курсу лікування. Частота усіх побічних реакцій після першого курсу лікування ритуксимабом була найвищою протягом перших 6 місяців і потім зменшувалася. Найчастіше спостерігалися інфузійні реакції (найчастіше під час першого курсу лікування), загострення ревматоїдного артриту та інфекції, при цьому усі явища частіше виникали протягом перших 6 місяців лікування.

Інфузійні реакції

Найбільш частими побічними реакціями після введення ритуксимабу під час клінічних досліджень були інфузійні реакції. Із 3189 пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом, у 1135 (36 %) розвинулася принаймні одна інфузійна реакція, при цьому у 733 із 3189 (23 %) пацієнтів інфузійна реакція розвинулася після першої інфузії першого курсу лікування ритуксимабом. Частота інфузійних реакцій зменшується при усіх наступних інфузіях. У клінічних дослідженнях серйозні інфузійні реакції виникали менше ніж у 1 % (17 із 3189) пацієнтів. Не відзначалося інфузійних реакцій 4-го ступеня згідно з загальними токсикологічними критеріями (СТС) та випадків смерті у результаті інфузійних реакцій під час клінічних досліджень. Кількість випадків 3-го ступеня за СТС та інфузійних реакцій, що призвели до відміни лікування, знижувалася з курсами та була рідкою, починаючи з 3 курсу. Премедикація за допомогою внутрішньовенного введення глюкокортикоїдів значно зменшувала частоту і тяжкість інфузійних реакцій (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»). Під час післяреєстраційного застосування ритуксимабу повідомлялося про випадки тяжких інфузійних реакцій із летальним наслідком.

У дослідженні безпеки більш швидкого введення ритуксимабу хворим на ревматоїдний артрит (РА), пацієнтам із РА середнього або тяжкого ступеня у активній стадії, у яких не виникало серйозних інфузійних реакції протягом першої досліджуваної інфузії або впродовж 24 годин після неї, дозволялося вводити препарат у вигляді 2-годинної внутрішньовенної інфузії. Пацієнти із наявністю в анамнезі серйозних інфузійних реакцій на біологічні препарати для лікування РА виключалися із дослідження. Частота, тип та тяжкість інфузійних реакцій узгоджувалися із отриманими раніше даними. Серйозних інфузійних реакцій не спостерігалось.

Опис окремих побічних реакцій

Інфекції

Загальна частота інфекцій ритуксимабом становила приблизно 94 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом. Інфекції були переважно легкими та помірними за тяжкістю і включали, головним чином, інфекції верхніх дихальних шляхів та інфекції сечовивідних шляхів. Частота інфекцій, що були серйозними або вимагали внутрішньовенного введення антибіотиків, становила приблизно 4 на 100 пацієнто-років. Будь-якого суттєвого зростання частоти серйозних інфекцій після багаторазових курсів лікування ритуксимабом не спостерігалося. Про інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі пневмонію) повідомлялося під час клінічних досліджень із подібною частотою у групах лікування ритуксимабом та контрольних групах.

Зареєстровано випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії з летальним наслідком після застосування ритуксимабу для лікування аутоімунних захворювань (ревматоїдний артрит та аутоімунні захворювання, що не є зареєстрованими показаннями для застосування препарату, в тому числі системний червоний вовчак та васкуліт).

Зареєстровані випадки реактивації гепатиту В у пацієнтів з неходжкінською лімфомою, які отримували ритуксимаб у комбінації з цитотоксичною хіміотерапією. Також повідомлялося про окремі випадки реактивації інфекції, спричиненої вірусним гепатитом В, у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували лікування ритуксимабом (див. розділ «Особливості застосування»).

Явища з боку серцево-судинної системи

Серйозні явища з боку серцево-судинної системи спостерігалися з частотою 1,3 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом, порівняно із 1,3 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували плацебо. Збільшення кількості пацієнтів, в яких розвинулися явища з боку серцево-судинної системи (усі або серйозні), впродовж багаторазових курсів лікування не спостерігалося.

Неврологічні явища

Отримано повідомлення про випадки синдрому оборотної задньої енцефалопатії (СОЗЕ)/ лейкоенцефалопатії (СОЗЛ). Симптоми охоплювали порушення зору, головний біль, судоми та зміну психічного стану із гіпертензією або без неї. Діагноз СОЗЕ/СОЗЛ необхідно підтвердити за допомогою обстеження головного мозку методами візуалізації. У зареєстрованих випадках були наявні визнані фактори ризику розвитку СОЗЕ/СОЗЛ, в тому числі супутня патологія, гіпертензія, імуносупресивна терапія та/або хіміотерапія.

Нейтропенія

При застосуванні ритуксимабу повідомлялося про випадки нейтропенії, здебільшого транзиторної, легкого або помірного ступеня тяжкості. Нейтропенія може спостерігатися через декілька місяців після застосування ритуксимабу (див. розділ «Особливості застосування»).

В плацебо-контрольованих періодах клінічних досліджень у 0,94 % (13/1382) пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом, і у 0,27 % (2/731) пацієнтів групи плацебо розвинулась тяжка нейтропенія.

Про нейтропенічні явища, включаючи тяжку пізню нейтропенію і персистувальну нейтропенію, рідко повідомлялося при післяреєстраційному застосуванні. Деякі з цих явищ асоціювалися з летальними інфекціями.

Реакції з боку шкіри та підшкірної клітковини

Дуже рідко повідомлялося про випадки токсичного епідермального некролізу (синдром Лайєлла) і синдрому Стівенса – Джонсона, деякі з них були з летальним наслідком.

Відхилення лабораторних показників від норми

Гіпогаммаглобулінемія (рівень IgG або IgM нижче нижньої межі норми) спостерігалася у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували лікування ритуксимабом. Не спостерігалося підвищення загальної частоти інфекцій або серйозних інфекцій після зниження рівня IgG або IgM (див. розділ «Особливості застосування»).

Невелике число випадків гіпогаммаглобулінемії (спонтанних і описаних у науковій літературі) спостерігалося у дітей, які отримували лікування ритуксимабом, які в деяких випадках були тяжкими і потребували тривалої замісної терапії імуноглобуліном. Наслідки тривалого виснаження В-клітин у дітей невідомі.

Ритуксимаб при терапії гранулематозу з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом

В клінічному дослідженні гранулематозу з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом 99 пацієнтів отримували лікування ритуксимабом (375 мг/м^2 один раз на тиждень протягом 4 тижнів) і глюкокортикоїдами.

Побічні реакції, вказані нижче, спостерігалися протягом 6 місяців у ≥ 5% пацієнтів, які отримували ритуксимаб, з більшою частотою, ніж в групі порівняння, в пілотному клінічному дослідженні.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія (7 %).

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: діарея (18 %), диспепсія (6 %), запор (5 %).

Загальні розлади та реакції в місці введення препарату: периферичний набряк (16 %).

Розлади з боку імунної системи: синдром вивільнення цитокінів (5 %).

Інфекції та інвазії: інфекції сечовивідних шляхів (7 %), бронхіт (5 %), герпесвірусний висип (5 %), назофарингіт (5 %).

Обстеження: зниження рівня гемоглобіну (6 %).
Розлади обміну речовин та харчування: гіперкаліємія (5 %).
Розлади з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: спазми у м'язах (18 %), артралгія (15 %), біль у спині (10 %), слабкість у м'язах (5 %), біль у м'язах та кістках (5 %), біль у кінцівках (5 %).
Розлади з боку нервової системи: запаморочення (10 %), тремор (10 %).
Психічні розлади: безсоння (14 %).
Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: кашель (12 %), задишка (11 %), носова кровотеча (11 %), закладеність носа (6 %).
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: акне (7 %).
Судинні розлади: артеріальна гіпертензія (12 %), припливи (5 %).
Окремі побічні реакції
Інфузійні реакції
Інфузійні реакції в клінічному дослідженні гранулематозу з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом визначалися як будь-яке побічне явище, яке розвинулося протягом 24 годин інфузії і вважалося дослідником як пов'язане з інфузією у вибірці для оцінки безпеки. 99 пацієнтів отримували лікування ритуксимабом і у 12 % з них розвинулась щонайменше одна інфузійна реакція. Всі інфузійні реакції були 1-го або 2-го ступеня тяжкості за критеріями СТС. Найбільш поширені інфузійні реакції включали синдром вивільнення цитокінів, припливи, подразнення в горлі і тремор. Ритуксимаб застосовували у комбінації з внутрішньовенними глюкокортикоїдами, які можуть зменшувати частоту і тяжкість інфузійних реакцій.
Інфекції
Серед 99 пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом, загальна частота інфекцій становила близько 237 на 100 пацієнто-років (95 % довірчий інтервал 197 – 285) через 6 місяців як первинної кінцевої точки. Інфекції були переважно легкого або помірного ступеня тяжкості. В основному це були інфекції верхніх дихальних шляхів, оперізувальний герпес і інфекції сечовивідних шляхів. Частота серйозних інфекцій становила приблизно 25 на 100 пацієнто-років. Найбільш частою серйозною інфекцією в групі лікування ритуксимабом була пневмонія з частотою виникнення 4 %.
Злоякісні новоутворення
Частота виникнення злоякісних новоутворень в клінічному дослідженні у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом, які отримували лікування ритуксимабом, становила 2,00 на 100 пацієнто-років на момент дати завершення дослідження (коли для останнього пацієнта був завершений період спостереження). За стандартизованим коефіцієнтом частоти, частота злоякісних новоутворень була подібною до такої у пацієнтів з васкулітом, що асоціювався з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами.
Побічні реакції з боку серцево-судинної системи
Кардіальні розлади спостерігалися з частотою приблизно 273 на 100 пацієнто-років (95 % довірчий інтервал 149 – 470) через 6 місяців як первинної кінцевої точки. Частота серйозних кардіальних явищ становила 2,1 на 100 пацієнто-років (95 % довірчий інтервал 3 – 15). Найчастіше повідомлялося про тахікардію (4 %) і фібриляцію передсердь (3 %) (див. розділ «Особливості застосування»).
Неврологічні явища
Отримано повідомлення про випадки синдрому оборотної задньої енцефалопатії (СОЗЕ)/лейкоенцефалопатії (СОЗЛ) при аутоімунних захворюваннях. Симптоми охоплювали порушення зору, головний біль, судоми та зміну психічного стану із гіпертензією або без неї. Діагноз СОЗЕ/СОЗЛ необхідно підтвердити за допомогою обстеження головного мозку методами візуалізації. У зареєстрованих випадках були наявні визнані фактори ризику розвитку СОЗЕ/СОЗЛ, в тому числі супутня патологія, гіпертензія, імуносупресивна терапія та/або хіміотерапія.
Реактивація гепатиту В

ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

При післяреєстраційному застосуванні ритуксимабу у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом спостерігалися випадки реактивації гепатиту В, які в деяких випадках були летальними.

Гіпогаммаглобулінемія

Гіпогаммаглобулінемія (зниження рівня IgA, IgG або IgM нижче нижньої межі норми) спостерігалася у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом, які отримували лікування ритуксимабом. Через 6 місяців в активному контрольованому рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні з доведення відсутності переваги препарату-порівняння над досліджуваним препаратом в групі лікування ритуксимабом у 27 %, 58 % і 51 % пацієнтів з нормальним початковим рівнем імуноглобуліну спостерігалося зниження рівня IgA, IgG або IgM відповідно порівняно з 25 %, 50 % і 46 % в групі циклофосфаміду. У пацієнтів з низьким рівнем IgA, IgG або IgM не спостерігалося збільшення частоти загальних інфекцій або серйозних інфекцій.

Нейтропенія

В активному контрольованому рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні з доведення відсутності переваги препарату-порівняння над досліджуваним препаратом у 24 % пацієнтів в групі застосування ритуксимабу (один курс) і у 23 % пацієнтів в групі застосування циклофосфаміду розвинулася нейтропенія 3-го ступеня або більше за критеріями CTC. Нейтропенія не асоціювалася із відзначеним збільшенням частоти серйозних інфекцій у пацієнтів, які отримували ритуксимаб. Вплив багаторазових курсів лікування ритуксимабом на розвиток нейтропенії не вивчався в клінічних дослідженнях у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом.

Реакції з боку шкіри та підшкірних тканин

Дуже рідко повідомлялося про випадки токсичного епідермального некролізу (синдром Лайєлла) і синдрому Стівенса – Джонсона, деякі з них були з летальним наслідком.

Термін придатності. 2 роки 6 місяців (з дати виготовлення препарату у формі in bulk).

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в зовнішній картонній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не спостерігалась несумісність ритуксимабу з полівінілхлоридними або поліетиленовими контейнерами та з інфузійними системами.

Не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одній ємності.

Упаковка. 1 флакон з 10 мл концентрату для розчину для інфузій, що містить 100 мг ритуксимабу. По 2 флакони в контурній чарунковій упаковці у картонній коробці.

1 флакон з 50 мл концентрату для розчину для інфузій, що містить 500 мг ритуксимабу. По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ЛЮМ'ЄР ФАРМА», Україна (виробництво з продукції in bulk виробника: Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія; Рош Діагностикс ГмбХ, Німеччина).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04073, м. Київ, пр-т Московський, 13.

Дата останнього перегляду.

Текст узгоджено 9.09.16

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

м. Київ * Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю «ЛЮМ'ЄР ФАРМА» * 35555708 * ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ