МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения

ЛП-003584

(номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата)

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия Dr. Reddy's Laboratories Ltd.
Адрес местонахождения держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana-500034, India
Дата государственной регистрации лекарственного препарата	**25.04.2016**
Срок действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата	31.12.2025
Дата внесения изменений в регистрационное удостоверение лекарственного препарата (дата замены регистрационного удостоверения лекарственного препарата)	20.05.2025
Информация о зарегистрированном лекарственном препарате:	
Торговое наименование	**Реддитукс®**
Международное непатентованное, или группировочное, или химическое наименование	Ритуксимаб
Лекарственная форма	концентрат для приготовления раствора для инфузий
Дозировка	10 мг/мл
Качественный состав и количественный состав действующих веществ и качественный состав вспомогательных веществ	
ритуксимаб 10.00 мг, вспомогательные вещества (натрия цитрата дигидрат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода для инъекций)	
Форма выпуска (лекарственная форма, дозировка, первичная упаковка, количество лекарственной формы в первичной упаковке, количество первичной упаковки в потребительской упаковке, комплектность)	концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл (флакон) 10/50 мл x 1 (пачка картонная); упаковка "in bulk": концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл (флакон) 10 мл x 63 (коробка картонная); концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл (флакон) 50 мл x 30 (коробка картонная)
Реквизиты нормативной документации	ЛП-003584-200525

061751

Производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата, с указанием стадий производства, названий и фактических адресов местонахождения	
Производитель (Все стадии производства)	Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия / Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India
Biologics, Survey No. 47 & 44 (part), Bachupally Village, Bachupally Mandal, Medchal - Malkajgiri District, Pincode 500090, Telangana State, India	
Производитель (Все стадии производства)	Акционерное общество "Р-Фарм" (АО "Р-Фарм"), Российская Федерация
Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15	
Производитель (Все стадии производства)	Общество с ограниченной ответственностью "Спутник Технополис" (ООО "Спутник Технополис"), Российская Федерация
г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Печатники, проспект Волгоградский, д. 42, к. 5, помещ. 1Н	

Заместитель Министра (подпись) **С.В. Глаголев**

М.П.

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РЕДДИТУКС*

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003584- 14 05 21
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Реддитукс*

Международное непатентованное название препарата: ритуксимаб

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав:

1 мл препарата содержит:

действующее вещество: ритуксимаб – 10,00 мг;

вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат* – 7,35 мг, натрия хлорид – 9,00 мг, полисорбат 80 – 0,70 мг, вода для инъекций до 1,00 мл.

** - в качестве pH-корректирующего агента используется лимонной кислоты моногидрат. Количество натрия цитрата дигидрата может быть скорректировано в зависимости от добавляемого количества лимонной кислоты моногидрата.*

Описание: прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое и иммуномодулирующее средство – 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 антителами.

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 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 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. Антимышиные антитела у обследованных пациентов не выявлены.

Иммуногенность

При применении ритуксимаба 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 ритуксимаба 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 ритуксимаб во время индукционной терапии, и 18% пациентов, получающих ритуксимаб во время поддерживающей терапии, были выявлены антитела к препарату.

В клиническом исследовании ритуксимаба 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 ритуксимаба 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-му месяцу терапии суммарно у 56% пациентов с пузырчаткой обыкновенной, получающих ритуксимаб (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 мофетилом (ММФ) в лечении пациентов с активной формой пузырчатки обыкновенной средней или тяжелой степени тяжести к 52 неделе терапии суммарно у 31,7% пациентов, получающих ритуксимаб, 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

По данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с неходжкинской лимфомой при однократном или многократном введении ритуксимаба в виде монотерапии

или в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) неспецифический клиренс (CL_1), специфический клиренс (CL_2) (вероятно, связанные с В-клетками или опухолевой нагрузкой) и объем распределения в плазме (V_1) составляют 0,14 л/день, 0,59 л/день 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 CL_2 ритуксимаба 375 мг/м^2 внутривенно (в/в) 1 раз в неделю, в течение 4 недель. Показатель CL_2 выше у пациентов с более высоким уровнем CD19-положительных клеток или большим размером опухолевого очага. Индивидуальная вариабельность CL_2 сохраняется и после коррекции размера опухолевого очага и уровня CD19-положительных клеток. Относительно небольшие изменения показателя V_1 зависят от величины площади поверхности тела (1,53-2,32 м^2) и от химиотерапии по схеме CHOP и составляют 27,1% и 19,0%, соответственно. Возраст, пол, расовая принадлежность, общее состояние по шкале ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) не влияют на фармакокинетику ритуксимаба. Таким образом, коррекция дозы ритуксимаба в зависимости от 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 B, C и D (классификация IWF – International Working Formulation), чем с подтипом A. Следы ритуксимаба можно обнаружить в организме в течение 3-6 месяцев после последней инфузии.

Фармакокинетический профиль ритуксимаба (6 инфузий по 375 мг/м^2) в комбинации с 6 циклами химиотерапии CHOP был практически таким же, как и при монотерапии.

Хронический лимфолейкоз

Средняя C_{max} после пятой инфузии ритуксимаба в дозе 500 мг/м^2 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 ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2 1 раз в неделю представлены в таблице ниже.

Таблица 1. 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 ритуксимаба 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 2. 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 и 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 больных 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 лет) и 16 подростков (от 12 лет до <18 лет). Площадь поверхности тела была значимой ковариатой, влияющей на фармакокинетику ритуксимаба.

Показания к применению

Неходжкинская лимфома

Рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная.

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

Фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию.

CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP.

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию.

Рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией.

Ревматоидный артрит

Среднетяжелый и тяжелый ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей

(ФНО-α), в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

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

Тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита у детей старше 2 лет в комбинации с глюкокортикостероидами для индукции ремиссии.

Пузырчатка обыкновенная (Pemphigus vulgaris)

Пузырчатка обыкновенная средней или тяжелой степени тяжести.

Противопоказания

Гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата или белкам мыши.

Острые инфекционные заболевания, выраженный первичный или вторичный иммунодефицит.

Детский возраст до 2 лет для пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом.

Детский возраст до 18 лет для пациентов с неходжкинской лимфомой, хроническим лимфолейкозом, ревматоидным артритом и пузырчаткой обыкновенной (эффективность и безопасность не установлены).

Беременность и период грудного вскармливания.

Тяжелая сердечная недостаточность (класс IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) или тяжелое, неконтролируемое заболевание сердца при ревматоидном артрите, гранулематозе с полиангиитом, микроскопическом полиангиите и пузырчатке обыкновенной.

С осторожностью

Дыхательная недостаточность в анамнезе или опухолевая инфильтрация легких; число циркулирующих злокачественных клеток >25 тыс/мкл или высокая опухолевая нагрузка; нейтропения (менее 1,5 тыс/мкл); тромбоцитопения (менее 75 тыс/мкл), хронические инфекции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

Доклинических исследований фертильности не проводилось.

Контрацепция

В период лечения и в течение 12 месяцев после окончания лечения ритуксимабом женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции.

Беременность

Иммуноглобулины G (IgG) способны проникать через плацентарный барьер.

Уровень В-клеток у новорожденных при назначении ритуксимаба женщинам во время беременности не изучался.

У некоторых новорожденных, матери которых получали ритуксимаб во время беременности, наблюдались временное истощение пула В-клеток и лимфоцитопения. В связи с этим ритуксимаб не следует назначать беременным женщинам, если только возможные преимущества терапии не превышают потенциальный риск.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли ритуксимаб с грудным молоком. Учитывая, что иммуноглобулины класса G, циркулирующие в крови матери, выделяются с грудным молоком, ритуксимаб не следует применять в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат Ридитукс® должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом.

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

Препарат Ридитукс® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» не предназначен для подкожного введения!

Премедикация и профилактические препараты

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

В случае применения ритуксимаба *у пациентов с хроническим лимфолейкозом и неходжкинской лимфомой* не в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикостероиды, в состав премедикации также входят глюкокортикостероиды.

С целью снижения риска возникновения синдрома лизиса опухоли *у пациентов с хроническим лимфолейкозом* рекомендуется профилактическое обеспечение адекватной гидратации и введение урикостатиков за 48 часов до начала терапии.

С целью снижения частоты и тяжести острых инфузионных реакций и/или синдрома высвобождения цитокинов *у пациентов с хроническим лимфолейкозом и содержанием лимфоцитов 25×10^9 л* рекомендуется в/в введение преднизона/преднизолона в дозе 100 мг непосредственно перед введением ритуксимаба.

Пациентам с ревматоидным артритом, пузырчаткой обыкновенной, гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) или микроскопическим полиангиитом следует проводить премедикацию метилпреднизолоном в дозе 100 мг в/в за 30 мин до начала

каждой инфузий ритуксимаба для уменьшения частоты и тяжести инфузионных реакций.

Взрослым пациентам с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) или микроскопическим полиангиитом рекомендуется вводить метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут в течение 1-3 дней до первой инфузии ритуксимаба (последнюю дозу метилпреднизолона можно ввести в день проведения первой инфузии ритуксимаба). Затем вводят преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут перорально (но не более 80 мг/сут с максимально быстрым снижением дозы согласно клинической необходимости) во время и после завершения 4-х недельного индукционного курса терапии ритуксимабом.

До и после завершения терапии ритуксимабом *у взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) или микроскопическим полиангиитом или с пузырчаткой обыкновенной* рекомендуется проведение профилактики пневмоцистной пневмонии (вызываемой *Pneumocystis jiroveci*) согласно локальным клиническим рекомендациям.

Применение у детей

У детей старше 2 лет с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) или микроскопическим полиангиитом перед первой в/в инфузией ритуксимаба следует провести терапию метилпреднизолоном в/в в дозе 30 мг/кг/сут (но не более 1 г/сут) в течение 3 дней для терапии тяжелых симптомов васкулита. Перед первой инфузией ритуксимаба пациент может получить до 3 дополнительных суточных доз (30 мг/кг) метилпреднизолона в/в.

После окончания в/в введения метилпреднизолона пациенты должны получать пероральный преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут (но не более 60 мг/сут) с максимально быстрым снижением дозы последнего согласно клинической необходимости (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

До и после завершения терапии ритуксимабом *у детей старше 2 лет с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) или микроскопическим полиангиитом* рекомендуется проведение профилактики пневмоцистной пневмонии (вызываемой *Pneumocystis jiroveci*) в зависимости от ситуации.

Стандартный режим дозирования

Перед применением препарата Реддитукс® следует внимательно ознакомиться с инструкцией и убедиться, что лекарственная форма препарата («концентрат для приготовления раствора для инфузий» или «раствор для подкожного введения») и дозировка соответствуют назначенным пациенту.

Неходжкинская лимфома

Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная

Комбинированная терапия

У ранее нелеченных пациентов или пациентов с рецидивирующей химиоустойчивой фолликулярной лимфомой рекомендуемая доза ритуксимаба в комбинации с химиотерапией в рамках индукционной терапии составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела на цикл, продолжительность терапии до 8 циклов.

Ритуксимаб следует вводить в день 1 каждого цикла химиотерапии после в/в введения глюкокортикостероида в качестве компонента терапии при необходимости.

Поддерживающая терапия

• *Ранее нелеченные пациенты с фолликулярной лимфомой*

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

• *Пациенты с рецидивирующей химиоустойчивой фолликулярной лимфомой*

Для поддерживающей терапии у пациентов с рецидивирующей химиоустойчивой фолликулярной лимфомой, ответивших на индукционную терапию, рекомендуемая доза ритуксимаба составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела 1 раз в 3 месяца (начиная через 3 месяца после последней дозы индукционной терапии) до прогрессирования заболевания или достижения максимально допустимого периода применения 2 года (всего 8 инфузий).

Монотерапия

• *Пациенты с рецидивирующей химиоустойчивой фолликулярной лимфомой*

У взрослых пациентов с фолликулярной лимфомой III-IV стадии, резистентной к химиотерапии или находящейся в стадии второго либо последующего рецидива после химиотерапии, рекомендуемая доза ритуксимаба в рамках индукционной монотерапии составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела в виде в/в инфузий 1 раз в неделю, в течение 4 недель.

При повторном лечении ритуксимабом в рамках монотерапии у пациентов, которые ответили на предшествующую монотерапию ритуксимабом по поводу рецидивирующей/химиоустойчивой фолликулярной лимфомы, рекомендуемая доза составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела в виде в/в инфузий 1 раз в неделю, в течение 4 недель (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома

Ритуксимаб следует применять в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP.

Рекомендуемая доза ритуксимаба составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела в день 1 каждого цикла химиотерапии после в/в введения глюкокортикостероида по схеме CHOP, всего 8 циклов. Безопасность и эффективность ритуксимаба, применяемого в комбинации с другими схемами химиотерапии при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме, не установлены.

Коррекция дозы в ходе терапии

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

Хронический лимфолейкоз

В комбинации с химиотерапией (у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию и при рецидивирующем химиоустойчивом лимфолейкозе) рекомендуемая доза ритуксимаба составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела в день 0 первого цикла, затем 500 мг/м^2 площади поверхности тела в день 1 каждого последующего цикла, всего 6 циклов. Химиотерапию проводят после в/в введения ритуксимаба.

Ревматоидный артрит

Курс лечения ритуксимабом состоит из двух в/в инфузий по 1000 мг.

Рекомендуемая доза ритуксимаба составляет 1000 мг в виде в/в инфузий, вторая в/в инфузия 1000 мг проводится через 2 недели.

Необходимость в повторных курсах терапии рекомендуется оценивать через 24 недели после предыдущего курса. Повторное применение проводится в случае наличия остаточной активности заболевания, в ином случае повторное лечение необходимо отложить до возобновления активности заболевания.

Согласно доступным данным, клинический ответ обычно достигается в течение 16-24 недель после начального курса терапии. Следует с осторожностью рассматривать продолжение лечения у пациентов без признаков терапевтического эффекта в пределах данного периода времени.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

Индукция ремиссии у взрослых пациентов

У взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом рекомендуемая доза ритуксимаба в рамках терапии индукции ремиссии составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела в виде в/в инфузий 1 раз в неделю в течение 4 недель (всего 4 инфузии).

Поддерживающая терапия у взрослых пациентов

После индукции ремиссии ритуксимабом поддерживающую терапию *взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом* следует начинать не ранее, чем через 16 недель после предыдущего введения ритуксимаба.

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

Ритуксимаб следует вводить в виде двух в/в инфузий по 500 мг с интервалом в 2 недели, с последующим введением в/в инфузий 500 мг каждые 6 месяцев. После достижения ремиссии (отсутствия клинических признаков и симптомов) пациенты должны получать ритуксимаб на протяжении как минимум 24 месяцев. У пациентов с более высоким риском рецидива лечащий врач должен рассмотреть возможность более продолжительного периода проведения поддерживающей терапии ритуксимабом – до 5 лет.

Пузырчатка обыкновенная

Рекомендуемый режим дозирования ритуксимаба для лечения *пузырчатки обыкновенной* составляет 1000 мг в виде в/в инфузий, затем через 2 недели проводят вторую в/в инфузию 1000 мг в комбинации с терапией глюкокортикостероидами с постепенным снижением дозы последних.

Поддерживающая терапия

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

Применение в случае рецидива

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты детского возраста

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

Индукция ремиссии

Рекомендуемый режим дозирования ритуксимаба в рамках терапии индукции ремиссии *у детей старше 2 лет с тяжелыми формами активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) или микроскопического полиангиита* составляет 375 мг/м^2

площади поверхности тела в виде в/в инфузии 1 раз в неделю в течение 4 недель.

Безопасность и эффективность применения ритуксимаба у детей (≥2 до <18 лет) по показаниям, отличным от активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) или микроскопического полиангиита, не установлены.

Ритуксимаб не следует применять у детей младше 2 лет с тяжелыми формами активного гранулематоза с полиангиитом или микроскопического полиангиита из-за вероятности нарушения иммунного ответа после вакцинации от распространенных детских заболеваний, предупреждаемых вакцинацией (например, корь, паротит, краснуха и полиомиелит) (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Пожилой возраст

У пациентов пожилого возраста (≥65 лет) коррекции дозы не требуется.

Способ применения

Препарат Реддитукс® вводят только в/в капельно, через отдельный катетер!

Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя!

Следует тщательно наблюдать за пациентами с целью выявления первых признаков синдрома высвобождения цитокинов (см. раздел «Особые указания»). Следует немедленно прекратить инфузию препарата пациентам, у которых развились симптомы тяжелых реакций, особенно тяжелой одышки, бронхоспазма или гипоксии. У пациентов с неходжкинской лимфомой следует также оценивать наличие признаков синдрома лизиса опухоли, включая соответствующие лабораторные тесты, и легочной инфильтрации по данным рентгенографии органов грудной клетки. Не следует повторно начинать инфузию препарата до полного разрешения всех симптомов, нормализации лабораторных показателей и данных рентгенографии органов грудной клетки. При этом инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей не более половины от предыдущей скорости введения. Если аналогичные тяжелые нежелательные реакции (НР) возникают во второй раз, следует серьезно рассмотреть вопрос о прекращении лечения в индивидуальном порядке.

Выраженность инфузионных реакций легкой или средней степени тяжести (см. раздел «Побочное действие») обычно уменьшается в ответ на снижение скорости инфузии.

Скорость инфузии может быть увеличена по мере купирования симптомов.

Первая инфузия

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

Последующие инфузии

Все показания

Последующие инфузии ритуксимаба можно начинать со скорости 100 мг/ч и увеличивать скорость на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.

Пациенты с ревматоидным артритом

Альтернативная схема увеличения скорости последующих инфузии

Если у пациента ранее не наблюдалось развития серьезных инфузионных реакций при введении ритуксимаба в дозе 1000 мг в рамках стандартной схемы введения препарата, возможно более быстрое проведение второй и последующих инфузий ритуксимаба, разведенного до концентрации, аналогичной предыдущим инфузиям (4 мг/мл в 250 мл раствора). В течение первых 30 мин препарат вводят со скоростью 250 мг/ч, последующие 90 мин – со скоростью 600 мг/ч.

В случае хорошей переносимости более быстрой инфузии данную схему можно использовать при последующих инфузиях.

Не следует применять альтернативную схему увеличения скорости последующих инфузий у пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе аритмиями, а также при наличии в анамнезе серьезных инфузионных реакций на введение биологических препаратов, в том числе ритуксимаба.

Правила приготовления и хранения раствора

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Необходимое количество препарата набирают и разводят до расчетной концентрации (1-4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0,9% раствором натрия хлорида для инфузии или 5% раствором декстрозы (растворы должны быть стерильными и апирогенными). Для перемешивания аккуратно переворачивают флакон (пакет) во избежание пенообразования. Перед введением необходимо осмотреть раствор на предмет отсутствия посторонних примесей или изменения окраски.

С точки зрения микробиологической чистоты приготовленный раствор для инфузии следует использовать немедленно. В случаях, когда раствор не был использован сразу после приготовления, за время и условия хранения отвечает медицинский специалист, готовивший раствор. Приготовленный раствор не должен храниться более 24 часов при температуре 2-8 °С, если приготовление раствора для инфузии происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Побочное действие

Опыт применения ритуксимаба при терапии неходжкинской лимфомы и хронического лимфолейкоза

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности ритуксимаба при терапии неходжкинской лимфомы и хронического лимфолейкоза основан на данных пациентов из клинических исследований и пострегистрационного наблюдения. Эти пациенты получали лечение ритуксимабом в качестве монотерапии (в рамках индукционной терапии либо в рамках поддерживающего лечения после индукционной терапии) или в комбинации с химиотерапией.

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

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

Наиболее часто сообщались/наблюдались следующие серьезные НР:

- инфузионные реакции (включая синдром высвобождения цитокинов, синдром лизиса опухоли) (см. раздел «Особые указания»);
- инфекции (см. раздел «Особые указания»);
- явления со стороны сердечно-сосудистой системы (см. раздел «Особые указания»).

Сообщалось о других серьезных нежелательных лекарственных реакциях, включая реактивацию вируса гепатита В и прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию (PML) (см. раздел «Особые указания»).

Список нежелательных реакций в табличном формате

Данные по частоте возникновения НР, отмеченных при применении ритуксимаба в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией, обобщены в таблице 3.

Частоту возникновения НР определяют следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 – <1/10); нечасто (≥1/1000 – <1/100); редко (≥1/10000 – <1/1000); очень редко (<1/10000) или частота неизвестна (не может быть определена, исходя из имеющихся данных). В каждой группе, сформированной по частоте возникновения, НР представлены в порядке уменьшения степени серьезности.

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

Таблица 3. НР, отмеченные в клинических исследованиях или в период пострегистрационного наблюдения у пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом, получавших ритуксимаб в виде монотерапии поддерживающей терапии или в комбинации с химиотерапией.

Класс систем органов по словарю MedDRA*	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекционные и паразитарные заболевания	бактериальные инфекции, вирусные инфекции, бронхит	сепсис, пневмония, инфекции, сопровождающиеся повышением температуры тела, опоясывающий герпес, инфекции дыхательных путей, грибковые инфекции, инфекции неизвестной этиологии, острый бронхит, синусит, гепатит B[1]		серьезные вирусные инфекции[2], пневмоцистная пневмония	PML	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нейтропения, лейкопения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения	анемия, пангитопения, гранулоцитопения	нарушения свертываемости крови, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лимфаденопатия		транзиторное повышение сывороточных уровней IgM[3]	поздняя нейтропения[3]
Нарушения со стороны иммунной системы	инфузионные реакции[4], ангионевротический отек	гиперчувствительность		анафилаксия	синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов[4],	связанная с инфузией острая обратимая тромбоцитопения[4]

Класс систем органов по словарю MedDRA*	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
					сывороточная болезнь	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		гипергликемия, снижение массы тела, периферический отек, отек лица, повышение активности ЛДГ, гипокальциемия				
Нарушения психики			депрессия, нервозность			
Нарушения со стороны нервной системы		парестезия, гипестезия, возбуждение, бессонница, вазодилатация, головокружение, тревога	дисгевзия		периферическая нейропатия, паралич лицевого нерва[5]	невропатия черепно-мозговых нервов, потеря других видов чувствительности[5]
Нарушения со стороны органа зрения		нарушение слезоотделения, конъюнктивит			потеря зрения[5]	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		шум в ушах, боль в ушах				потеря слуха[5]
Нарушения со стороны сердца		*инфаркт миокарда[4,6], аритмия, *мерцательная аритмия, тахикардия, +нарушени	*недостаточность левого желудочка, *наджелудочковая тахикардия,	тяжелые нарушения со стороны сердца[4,6]	сердечная недостаточность[4,6]	

Класс систем органов по словарю MedDRA*	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		е со стороны сердца	желудочковая тахикардия, стенокардия, ишемия миокарда, брадикардия			
Нарушения со стороны сосудов		повышение артериального давления, ортостатическая гипотензия, понижение артериального давления			васкулит (преимущественно кожный), лейкоцитокластический васкулит	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		бронхоспазм[4], респираторные заболевания, боли в грудной клетке, одышка, усиление кашля, ринит	бронхиальная астма, облитерирующий бронхиолит, нарушение функции легких, гипоксия	интерстициальная болезнь легких[7]	дыхательная недостаточность[4]	инфильтрация легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота	рвота, диарея, боль в животе, диспепсия, стоматит, запор, диспепсия, анорексия, першение в горле	увеличение живота		перфорация желудочно-кишечного тракта[7]	
Нарушения со стороны кожи и	зуд, сыпь, алопеция	крапивница, потливость,			тяжелые буллезные реакции,	

Класс систем органов по словарю MedDRA*	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
подкожных тканей		повышенное потоотделение ночью, заболевание со стороны кожи			синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		мышечный гипертонус, миалгия, артралгия, боль в спине, боль в области шеи, боль				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					почечная недостаточность[4]	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	лихорадка, озноб, астения, головная боль	боль в очагах опухоли, приливы, слабость, гриппоподобный синдром, утомляемость, озноб, полиорганная недостаточность[4]	боль в месте инъекции			
Лабораторные и инструментальные данные	снижение концентрации иммуноглобулинов G (IgG)					

*MedDRA - медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности
Для каждой НР частота возникновения основывается на реакциях всех степеней тяжести (от легкой до тяжелой) за исключением НР, обозначенных «+», для которых частота возникновения основывается только на тяжелых реакциях (≥3 степени тяжести в соответствии с критериями токсичности Национального института рака [NCI-CTC]). Указана только наивысшая частота возникновения, наблюдавшаяся в исследованиях.
[1] Включая реактивацию и первичные инфекции; частота указана на основании наблюдений при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза по схеме R-FC (ритуксимаб + флударабин, циклофосфамид).
[2] См. также подраздел «Инфекции» ниже.
[3] См. также подраздел «Нежелательные реакции со стороны системы крови» ниже.
[4] См. также подраздел «Инфузионные реакции» ниже. В редких случаях отмечали летальные исходы.
[5] Признаки и симптомы невропатии черепно-мозговых нервов. Возникали в разное время вплоть до нескольких месяцев после завершения терапии ритуксимабом.
[6] Наблюдались в основном у пациентов с предшествующим заболеванием сердца и/или с кардиотоксичной химиотерапией; были преимущественно ассоциированы с инфузионными реакциями.
[7] Включая случаи с летальным исходом.

Следующие термины отмечали как нежелательные явления в клинических исследованиях, однако при терапии ритуксимабом о них сообщалось с одинаковой или меньшей частотой по сравнению с контрольными группами: гематотоксичность, нейтропеническая инфекция, инфекция мочевыводящих путей, нарушение чувствительности, пирексия. В клинических исследованиях у более чем 50% пациентов регистрировались признаки и симптомы, характерные для инфузионной реакции. Они наблюдались преимущественно во время первой инфузии, обычно в первый или второй час с начала инфузии. Эти симптомы включали в основном лихорадку, озноб и дрожь. Другие симптомы включали приливы, ангионевротический отек, бронхоспазм, рвоту, тошноту, крапивницу, сыпь, утомляемость, головную боль, першение в горле, ринит, зуд, боль, тахикардию, повышение артериального давления, понижение артериального давления, одышку, диспепсию, астению и признаки синдрома лизиса опухоли. Тяжелые инфузионные реакции (такие как бронхоспазм, понижение артериального давления) возникали в 12% случаев.

В некоторых случаях сообщалось о дополнительных реакциях: инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, отек легких и острая обратимая тромбоцитопения. Обострение имевшихся ранее заболеваний сердца, таких как стенокардия, застойная сердечная недостаточность или тяжелые нарушения со стороны сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, мерцательная аритмия); отек легких, полиорганная недостаточность, синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов, почечная недостаточность и дыхательная недостаточность отмечали с меньшей или неизвестной частотой. Частота возникновения симптомов инфузионной реакции существенно уменьшалась при последующих инфузиях препарата и составляла <1% к восьмому циклу терапии.

содержащей ритуксимаб.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

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

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

Нежелательные реакции со стороны системы крови

В ходе клинических исследований монотерапии ритуксимабом в течение 4 недель отклонения гематологических показателей от нормы наблюдались у меньшей части пациентов и имели, как правило, легкий и обратимый характер. Тяжелая (3 и 4 степени

тяжести) нейтропения отмечена у 4,2% пациентов, анемия тяжелой степени тяжести - у 1,1% пациентов, и тромбоцитопения тяжелой степени тяжести - у 1,7% пациентов. В течение курса поддерживающей терапии ритуксимабом продолжительностью до 2 лет с более высокой частотой по сравнению с группой наблюдения отмечали развитие лейкопении (5% по сравнению с 2%, 3 и 4 степень тяжести) и нейтропении (10% по сравнению с 4%, 3 и 4 степень тяжести).

Частота возникновения тромбоцитопении была низкой (< 1%, 3 и 4 степени тяжести) и не отличалась между группами терапии.

В исследованиях ритуксимаба в комбинации с химиотерапией следующие явления обычно наблюдались чаще, чем при использовании только химиотерапии: лейкопения 3 и 4 степени тяжести (88% по схеме R-CHOP по сравнению с 79% по схеме CHOP; 23% по схеме R-FC по сравнению с 12% по схеме FC), нейтропении (24% по схеме R-CVP (ритуксимаб + циклофосфамид, винкристин, преднизолон) по сравнению с 14% по схеме CVP; 97% по схеме R-CHOP по сравнению с 88% по схеме CHOP, 30% по схеме R-FC по сравнению с 19% по схеме FC у пациентов с хроническим лимфолейкозом, ранее не получавших лечение) и панцитопения (3% по схеме R-FC по сравнению с 1% по схеме FC у пациентов с хроническим лимфолейкозом, ранее не получавших лечение). Тем не менее, более высокая частота развития нейтропении у пациентов, получавших ритуксимаб в комбинации с химиотерапией, не ассоциировалась с повышением частоты возникновения инфекционных и паразитарных заболеваний по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. В исследованиях у ранее нелеченных пациентов и пациентов с рецидивирующим или химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом, было установлено, что примерно у 25% пациентов, получавших лечение по схеме R-FC, нейтропения характеризовалась длительным течением (уровень нейтрофилов сохранялся ниже 1 x 10^9/л с 24 по 42 день после введения последней дозы) или более поздними сроками манифестации (уровень нейтрофилов ниже 1 x 10^9/л по истечении 42 дня после введения последней дозы у пациентов с отсутствием предшествующей длительной нейтропении или с разрешившейся до 42 дня нейтропенией) после проведения терапии по схеме ритуксимаб в комбинации с FC. Различий в частоте возникновения анемии не отмечали. Сообщали о нескольких случаях поздней нейтропении, развившихся более чем через четыре недели после последней инфузии ритуксимаба. В исследовании первой линии терапии хронического лимфолейкоза у пациентов с заболеванием в стадии C по классификации Binet отмечали больше нежелательных явлений в группе R-FC по сравнению с группой FC (83% по сравнению с 71% соответственно). Сообщалось о случаях развития тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести в исследованиях у пациентов с рецидивирующим

или химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом: у 11% пациентов в группе R-FC по сравнению с 9% пациентов в группе FC.

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

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены у 18,8% пациентов в ходе клинических исследований монотерапии ритуксимабом. Наиболее часто встречаются понижение и повышение артериального давления. В единичных случаях во время инфузии наблюдалось нарушение сердечного ритма 3 или 4 степени тяжести (включая желудочковую и суправентрикулярную тахикардию) и стенокардия. В ходе поддерживающей терапии частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы 3 и 4 степеней тяжести была сопоставима в группе наблюдения и в группе терапии ритуксимабом. Сердечно-сосудистые нарушения (включая мерцательную аритмию, инфаркт миокарда, левожелудочковую недостаточность, ишемию миокарда) расценивались как серьезные, и возникали у 3% пациентов, получавших ритуксимаб, и у менее 1% пациентов в группе наблюдения. В исследованиях по оценке применения ритуксимаба в комбинации с химиотерапией частота нарушений сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести, главным образом суправентрикулярных аритмий (тахикардия, трепетание и мерцание предсердий), в группе R-CHOP была выше (14 пациентов, 6,9%), чем в группе CHOP (3 пациента, 1,5%). Все аритмии развивались либо в связи с инфузией ритуксимаба, либо были связаны с такими предрасполагающими состояниями, как лихорадка, инфекция, острый инфаркт миокарда, или сопутствующими заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Группы R-CHOP и CHOP не различались между собой по частоте других кардиологических нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести, включая сердечную недостаточность, заболевания миокарда и манифестацию ишемической болезни сердца. У пациентов с хроническим лимфолейкозом общая частота сердечно-сосудистых нарушений 3 и 4 степени тяжести была низкой, как в первой линии терапии (4% в группе R-FC, 3% в группе FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (4% в группе R-FC, 4% в группе FC).

Нарушения со стороны дыхательной системы

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

Нарушения со стороны нервной системы

Во время терапии (фаза индукционной терапии по схеме R-CHOP в течение максимум восьми циклов) у четырех пациентов (2%) из группы R-CHOP с сердечно-сосудистыми факторами риска развились тромбоэмболические нарушения мозгового кровообращения в ходе первого цикла терапии. Разница между группами в частоте других тромбоэмболий отсутствовала. Напротив, у трех пациентов (1,5%) из группы CHOP развились нарушения мозгового кровообращения в период последующего наблюдения. У пациентов с хроническим лимфолейкозом общая частота неврологических нарушений 3 или 4 степени тяжести была низкой как при первой линии терапии (4% в группе R-FC, 4% в группе FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (3% в группе R-FC, 3% в группе FC). У пациентов, получавших ритуксимаб, наблюдались случаи развития синдрома обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRES)/синдрома обратимой лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRLS). Признаки и симптомы включали нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения, сопровождаемые или нет повышением артериального давления. Подтвердить диагноз PRES/PRLS можно с помощью методов визуализации головного мозга. В описанных случаях пациенты имели факторы риска развития PRES/PRLS, такие как основное заболевание, повышенное артериальное давление, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

При терапии неходжкинской лимфомы ритуксимабом у пациентов наблюдалась перфорация желудочно-кишечного тракта, в некоторых случаях с летальным исходом. В большинстве этих случаев ритуксимаб применялся в комбинации с химиотерапией.

Концентрация IgG

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

При применении ритуксимаба у пациентов детского возраста наблюдалось небольшое число спонтанных и описанных в литературе случаев гипогаммаглобулинемии, в ряде

случаев тяжелой степени тяжести, потребовавшей длительной заместительной терапии иммуноглобулинами. Последствия истощения пула В-клеток у пациентов детского возраста неизвестны.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Особые категории пациентов - монотерапия ритуксимабом

Пожилой возраст (≥65 лет)

Частота и степень тяжести всех НР и НР 3 и 4 степени тяжести не отличается от таковой у более молодых пациентов (<65 лет).

Высокая опухолевая нагрузка

У пациентов с высокой опухолевой нагрузкой была повышена частота НР 3 и 4 степени тяжести по сравнению с пациентами без высокой опухолевой нагрузки (25,6% по сравнению с 15,4%). Частота НР любой степени тяжести была сходной в обеих группах.

Повторная терапия

Доля пациентов, у которых отмечали НР во время повторных курсов терапии ритуксимабом, была сопоставима с долей пациентов, у которых отмечали НР при проведении первоначальной терапии (НР любой степени тяжести и 3 либо 4 степени тяжести).

Особые категории пациентов - комбинированная терапия ритуксимабом

Пожилой возраст (≥65 лет)

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

Опыт применения препарата при ревматоидном артрите

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности ритуксимаба при терапии ревматоидного артрита основан на данных пациентов из клинических исследований и пострегистрационного наблюдения.

Профиль безопасности ритуксимаба у пациентов с ревматоидным артритом средней или тяжелой степени тяжести обобщен в разделах ниже. В клинических исследованиях более 3100 пациентов получили, как минимум, один курс терапии и в последующем наблюдались в течение периодов, варьирующих в диапазоне от 6 месяцев до более 5 лет; приблизительно 2400 пациентов получили два или более курсов терапии, и более 1000 пациентов получили 5 или более курсов терапии. Информация по безопасности, полученная при

пострегистрационном наблюдении ритуксимаба, отражает ожидаемый профиль НР, наблюдавшихся в клинических исследованиях препарата (см. раздел «Особые указания»). Пациенты получали 2 инфузии ритуксимаба в дозе 1000 мг каждая с интервалом в две недели как дополнение к метотрексату (10-25 мг неделя). Инфузии ритуксимаба проводили после внутривенной инфузии метилпреднизолона в дозе 100 мг; пациенты также получали лечение преднизолоном перорально в течение 15 дней.

Список нежелательных реакций в табличном формате

НР приведены в Таблице 4. Частоту возникновения НР определяют следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 – <1/10); нечасто (≥1/1000 – <1/100); редко (≥1/10000 – <1/1000); очень редко (<1/10000). В каждой группе, сформированной по частоте возникновения, НР представлены в порядке уменьшения степени серьезности. Инфузионные реакции были наиболее часто встречавшейся НР при применении ритуксимаба. Общая частота возникновения инфузионных реакций в клинических исследованиях составляла 23% при первой инфузии и снижалась при последующих инфузиях. Тяжелые инфузионные реакции возникали нечасто (0,5% пациентов) и преимущественно наблюдались во время первоначального курса терапии. В дополнение к НР, наблюдавшимся в клинических исследованиях ритуксимаба при терапии ревматоидного артрита, при пострегистрационном наблюдении отмечали PML (см. раздел «Особые указания») и реакции, напоминающие сывороточную болезнь.

Таблица 4. НР, отмеченные в клинических исследованиях или в период пострегистрационного наблюдения у пациентов с ревматоидным артритом, получавших ритуксимаб.

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Инфекционные и паразитарные заболевания	инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей	бронхит, синусит, гастроэнтерит, дерматофития стоп			PML, реактивация вируса гепатита В
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		нейтропения[1]		поздняя нейтропения[2]	реакции, напоминающие сывороточную болезнь
Нарушения со стороны иммунной системы	[3]инфузионные реакции (повышение артериальног		[3]инфузионные реакции (генерализованный отек,		

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Общие расстройства и нарушения в месте введения	о давления, тошнота, сыпь, пирексия, зуд, крапивница, першение в горле, приливы, понижение артериальног о давления, ринит, дрожь, тахикардия, утомляемость , боль во рту и глотке, периферическ ие отеки, эритема)		бронхоспазм, свистящее дыхание, отек гортани, ангионевроти ческий отек, генерализован ный зуд, анафилаксия, анафилактоид ная реакция)		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		гиперхолесте ринемия			
Нарушения психики		депрессия, тревога			
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	парестезии, мигрень, головокружен ие, инпас			
Нарушения со стороны сердца				стенокардия, мерцательная аритмия, сердечная недостаточно сть, инфаркт миокарда	трепетание предсердий
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		диспепсия, диарея, гастроэзофаге альный рефлюкс, изъязвление слизистой оболочки полости рта, боль в			

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
		верхней части живота			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		алопеция			токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона[5]
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		артралгия костно-мышечная боль, остеоартрит, бурсит			
Лабораторные и инструментальные данные	снижение концентрации иммуноглобулинов M (IgM)[4]	снижение концентрации иммуноглобулинов G (IgG)[4]			

[1] Частота возникновения определена на основании лабораторных данных, полученных в рамках стандартного лабораторного мониторинга в клинических исследованиях.
[2] Частота возникновения определена на основании пострегистрационных данных.
[3] Реакции, развившиеся во время или в течение 24 часов после инфузии. См. также «Инфузионные реакции» ниже. Инфузионные реакции могут возникать вследствие гиперчувствительности и/или механизма действия.
[4] Включая наблюдения, зафиксированные в рамках стандартного лабораторного мониторинга.
[5] Включая случаи с летальным исходом.

Повторная терапия

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

Самыми частыми НР после терапии ритуксимабом в клинических исследованиях были инфузионные реакции (см. таблицу 4). Из 3189 пациентов, получавших терапию ритуксимабом, у 1135 (36%) пациентов наблюдалась как минимум одна инфузионная реакция и у 733 пациентов из 3189 (23%) наблюдались инфузионные реакции после первого

применения ритуксимаба. Частота возникновения инфузионных реакций снижалась при последующих инфузиях.

В клинических исследованиях серьезные инфузионные реакции наблюдались менее чем у 1% (17 из 3189) пациентов. Не выявлено инфузионных реакций 4 степени тяжести или случаев смерти вследствие их развития в клинических исследованиях. Доля инфузионных реакций 3 степени тяжести и инфузионных реакций, приводящих к прекращению терапии, уменьшалась с каждым последующим курсом лечения и, начиная с 3 курса, такие реакции наблюдались редко. Премедикация с помощью в/в введения глюкокортикостероидов значительно снижает частоту и тяжесть инфузионных реакций (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). Сообщалось о развитии тяжелых инфузионных реакций с летальным исходом в пострегистрационном периоде наблюдения. В исследовании для оценки безопасности более быстрой инфузии ритуксимаба у пациентов с ревматоидным артритом, пациентам со среднетяжелым и тяжелым ревматоидным артритом (активная форма), у которых не наблюдалось серьезных инфузионных реакций во время или в течение 24 ч после первой инфузии препарата, допускалось проведение в/в инфузии ритуксимаба в течение 2 часов. Пациентов, у которых были серьезные инфузионные реакции на введение биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита в анамнезе, исключали из исследования. Частота, тип и тяжесть инфузионных реакций соответствовали описанным ранее. Развития серьезных инфузионных реакций не наблюдалось.

Инфекции

При терапии ритуксимабом общая частота инфекций составила примерно 94 на 100 пациенто-лет. Инфекции были преимущественно легкой и умеренной степени тяжести, наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей и инфекции мочевыводящих путей. Частота тяжелых инфекций или инфекций, которые потребовали в/в введения антибиотиков, составила 4 на 100 пациенто-лет. Частота возникновения тяжелых инфекций не показала существенного увеличения при последующих многократных инфузиях ритуксимаба. Сообщалось о случаях инфекции нижних дыхательных путей (включая пневмонию) в клинических исследованиях, частота возникновения была схожей в группах лечения ритуксимабом и в контрольных группах.

Сообщалось о случаях развития PML с летальным исходом после применения ритуксимаба для терапии аутоиммунных заболеваний. К ним относятся ревматоидный артрит и не одобренные для применения препарата аутоиммунные заболевания, в том числе системная красная волчанка и васкулит.

Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов с неходжкинской

лимфомой, получавших ритуксимаб в комбинации с цитотоксической химиотерапией (см. подраздел «Опыт применения ритуксимаба при терапии неходжкинской лимфомы и хронического лимфолейкоза» в начале раздела «Побочное действие»). Поступали очень редкие сообщение о реактивации вируса гепатита В также у пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение ритуксимабом (см. раздел «Особые указания»).

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

Серьезные реакции со стороны сердца у пациентов, получавших терапию ритуксимабом, регистрировались с частотой 1,3 на 100 пациенто-лет в сравнении с 1,3 на 100 пациенто-лет у пациентов, получавших плацебо. Доля пациентов, у которых развивались реакции со стороны сердца (все либо серьезные) не увеличивалась с последующими курсами терапии.

Нарушения со стороны нервной системы

У пациентов, получавших ритуксимаб, наблюдались случаи развития синдрома обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRES) синдрома обратимой лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRLS). Признаки и симптомы включали нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения, сопровождаемые или нет повышением артериального давления. Подтвердить диагноз PRES/PRLS можно с помощью методов визуализации головного мозга. В описанных случаях пациенты имели факторы риска развития PRES/PRLS, такие как основное заболевание, повышенное артериальное давление, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Нейтропения

При терапии ритуксимабом сообщалось о случаях развития нейтропении, преимущественно транзиторной и легкой или средней степени тяжести. Нейтропения может развиваться спустя несколько месяцев после завершения терапии ритуксимабом (см. раздел «Особые указания»).

В плацебо-контролируемых периодах клинических исследованиях частота тяжелой нейтропении составила 0,94% (13 пациентов из 1382) в группе терапии ритуксимабом по сравнению с 0,27% (2 пациента из 731) в группе плацебо.

Редко при пострегистрационном наблюдении сообщалось о случаях развития нейтропении, включая тяжелые случаи с поздней манифестацией и случаи длительной нейтропении, некоторые из которых были ассоциированы с инфекциями, приводящими к летальному исходу.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Отклонения со стороны лабораторных показателей

Гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации иммуноглобулинов IgG и IgM ниже нижней границы нормы) наблюдалась у пациентов с ревматоидным артритом, получавших терапию ритуксимабом. После снижения концентрации иммуноглобулинов IgG и IgM ниже нижней границы нормы не наблюдалось увеличения общей частоты инфекций или частоты серьезных инфекций (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов детского возраста, получавших терапию ритуксимабом, сообщалось о небольшом числе спонтанных и описанных в литературе случаев гипогаммаглобулинемии, в некоторых случаях тяжелой степени тяжести и требующей долгосрочной заместительной терапии иммуноглобулинами. Последствия долгосрочного угнетения популяции В-лимфоцитов у детей неизвестны.

Опыт применения препарата при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) и микроскопическом полиангиите

Индукция ремиссии у взрослых пациентов (клиническое исследование 1 по применению ритуксимаба при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) и микроскопическом полиангиите в рамках индукционной терапии у взрослых пациентов)

В клиническом исследовании 1 по применению ритуксимаба при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) и микроскопическом полиангиите 99 взрослых пациентов получали терапию ритуксимабом (375 мг/м^2 площади поверхности тела 1 раз в неделю в течение 4 недель) и глюкокортикостероидами для индукции ремиссии (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

В таблице 5 приведены нежелательные реакции, которые наблюдались при применении ритуксимаба с частотой ≥5%, либо с более высокой частотой в группе сравнения.

Таблица 5. НР, отмеченные в клиническом исследовании 1 по применению ритуксимаба при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) и микроскопическом полиангиите в рамках индукционной терапии у взрослых пациентов, которые наблюдались в течение 6 месяцев после терапии ритуксимабом с частотой ≥5%, либо с более высокой частотой в группе сравнения.

Нежелательная реакция в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	**Ритуксимаб (n=99)**
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Инфекции мочевыводящих путей	7%
Бронхит	5%
Опоясывающий герпес	5%
Назофарингит	5%
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Тромбоцитопения	7%

Нежелательная реакция в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	Ритуксимаб (n=99)
Нарушения со стороны иммунной системы	
Синдром высвобождения цитокинов	5%
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Гиперкалиемия	5%
Нарушения психики	
Бессонница	14%
Нарушения со стороны нервной системы	
Головокружение	10%
Тремор	10%
Нарушения со стороны сосудов	
Повышение артериального давления	12%
Приливы	5%
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель	12%
Одышка	11%
Носовое кровотечение	11%
Заложенность носа	6%
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Диарея	18%
Диспепсия	6%
Запор	5%
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Акне	7%
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани	
Мышечные спазмы	18%
Артралгия	15%
Боли в спине	10%
Мышечная слабость	5%
Костно-мышечная боль	5%
Боли в конечностях	5%
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Периферические отеки	16%
Лабораторные и инструментальные данные	
Снижение уровня гемоглобина	6%

Поддерживающая терапия у взрослых пациентов (клиническое исследование 2 по применению ритуксимаба при терапии тяжелой формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита у взрослых пациентов)

В клиническом исследовании 2 тяжелой формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита 57 взрослых пациентов получали лечение ритуксимабом для поддержания ремиссии (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Таблица 6. НР, отмеченные в клиническом исследовании 2 при терапии тяжелой формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита у взрослых пациентов, которые наблюдались при терапии ритуксимабом с частотой ≥5%, либо с более высокой частотой в группе сравнения.

Нежелательная реакция в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	Ритуксимаб (n=57)
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Бронхит	14%
Ринит	5%
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Одышка	9%
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Диарея	7%
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Пирексия	9%
Гриппоподобное заболевание	5%
Периферические отеки	5%
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	
Инфузионные реакции[1]	12%
[1]Подробная информация об инфузионных реакциях приведена в подразделе «Описание отдельных нежелательных реакций».	

Общий профиль безопасности препарата соответствует хорошо изученному профилю безопасности ритуксимаба при применении по одобренным аутоиммунным заболеваниям, включая гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит. В целом у 4% пациентов в группе лечения ритуксимабом развивались НР, которые привели к отмене терапии. Большинство НР у пациентов в группе лечения ритуксимабом были легкой или средней степени тяжести. Нежелательных явлений с летальным исходом в группе лечения ритуксимабом не отмечалось. Наиболее часто сообщалось о таких НР, как инфузионные реакции и инфекции.

Долгосрочное последующее наблюдение у взрослых пациентов (клиническое исследование 3 гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита у взрослых пациентов)

В долгосрочном наблюдательном исследовании по безопасности 97 взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом получали лечение ритуксимабом (в среднем 8 инфузий [диапазон от 1 до 28 инфузий]) в период до 4 лет в соответствии со стандартной лечебной практикой и на усмотрение лечащего врача. Общий профиль безопасности препарата соответствует хорошо изученному профилю безопасности ритуксимаба для лечения ревматоидного артрита, гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического

полиангиита, о новых НР не сообщалось.

Пациенты детского возраста

25 пациентов детского возраста с активной формой гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита принимали участие в открытом несравнительном исследовании. Общий период исследования представлен фазой 6-месячной индукции ремиссии с минимальным периодом последующего наблюдения в течение 18 месяцев и до 4,5 лет суммарно. В течение долгосрочного наблюдения ритуксимаб применялся на усмотрение лечащего врача (17 из 25 пациентов получали дополнительное лечение ритуксимабом). Сопутствующее применение другой иммуносупрессивной терапии было разрешено (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

К нежелательным явлениям относили все НР, которые наблюдались при применении ритуксимаба с частотой ≥10%. Они включали: инфекции (отмечены у 17 пациентов [68%] во время индукционной терапии, у 23 пациентов [92%] в течение всего периода наблюдения), инфузионные реакции (отмечены у 15 пациентов [60%] во время индукции ремиссии, у 17 пациентов [68%] в течение всего периода наблюдения) и тошнота (отмечена у 4 пациентов [16%] во время индукционной терапии, у 5 пациентов [20%] в течение всего периода наблюдения).

Профиль безопасности ритуксимаба при применении у пациентов детского возраста с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом соответствует по типу, характеру и степени тяжести хорошо изученному профилю безопасности препарата при применении у взрослых пациентов с аутоиммунными заболеваниями по одобренным показаниям, включая гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

Инфузионными реакциями в клиническом исследовании 1 индукционной терапии у взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом считались любые НР, возникающие в течение 24 ч после инфузии ритуксимаба, которые принимались исследователями как связанные с инфузией в рамках популяции для оценки безопасности. У 12% пациентов (12 из 99 пациентов, получивших терапию ритуксимабом) возникла как минимум одна инфузионная реакция. Все инфузионные реакции были 1 и 2 степени тяжести. Наиболее часто инфузионные реакции включали синдром высвобождения цитокинов, приливы, раздражение горла и тремор. Ритуксимаб применялся в комбинации с внутривенными

глюкокортикостероидами, что могло уменьшить частоту и тяжесть описанных нежелательных явлений.

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

В клиническом исследовании по изучению гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита у пациентов детского возраста сообщалось об инфузионных реакциях преимущественно во время первой инфузии (8 пациентов [32%]), и со временем и количеством инфузий частота возникновения инфузионных реакций уменьшалась (20% - во время второй инфузии, 12% - во время третьей инфузии и 8% - во время четвертой инфузии). Наиболее частыми симптомами инфузионных реакции во время индукции ремиссии были: головная боль, сыпь, слизистые выделения из носа, лихорадка (8% для каждого симптома). Наблюдаемые симптомы инфузионных реакций были аналогичны таковым у взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом, получавших ритуксимаб. Большинство инфузионных реакций было 1 и 2 степени тяжести, выявлены две несерьезные инфузионные реакции 3 степени и не сообщалось об инфузионных реакциях 4 и 5 степени тяжести. Одна серьезная НР 2 степени тяжести (генерализованный отек – разрешился после лечения) сообщалась у 1 пациента (см. раздел «Особые указания»).

Инфекции

В клиническом исследовании 1 гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита общая частота возникновения инфекций на момент оценки первичной конечной точки через 6 месяцев составила приблизительно 237 на 100 пациенто-лет (95%-ный ДИ: 197-285). Инфекции были преимущественно легкой или средней степени тяжести и чаще всего включали инфекции верхних дыхательных путей, опоясывающий герпес и инфекции мочевыводящих путей. Частота серьезных инфекций при применении ритуксимаба составила 25 на 100 пациенто-лет. Среди серьезных инфекций наиболее часто сообщалось о пневмонии (4%) при применении ритуксимаба.

В клиническом исследовании 2 поддерживающей терапии у взрослых пациентов с

гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом у 53% пациентов (30 из 57) в группе лечения ритуксимабом сообщалось о развитии инфекций. Частота развития инфекций всех степеней тяжести была сопоставима в обеих группах лечения. Инфекции были преимущественно легкой и средней степени тяжести. В группе лечения ритуксимабом наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей, гастроэнтерит, инфекции мочевыводящих путей и опоясывающий герпес. Частота возникновения серьезных инфекций была одинакова в обеих группах лечения (и составила примерно 12%). Среди серьезных инфекций при применении ритуксимаба наиболее часто сообщалось о бронхите легкой или средней степени тяжести.

В клиническом исследовании у пациентов детского возраста с тяжелым течением гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопического полиангиита сообщалось о развитии инфекций, при этом несерьезные инфекции составляли 91%, а 90% инфекций были легкой или средней степени тяжести. Наиболее часто встречавшиеся инфекции: инфекции верхних дыхательных путей (48%), грипп (24%), конъюнктивит (20%), назофарингит (20%), инфекции нижних дыхательных путей (16%), синусит (16%), вирусные инфекции верхних дыхательных путей (16%), ушная инфекция (12%), гастроэнтерит (12%), фарингит (12%), инфекции мочевыводящих путей (12%). Сообщалось о развитии серьезных инфекций у 7 пациентов (28%): наиболее часто встречались грипп (2 пациента [8%]) и инфекция нижних дыхательных путей (2 пациента [8%]).

Злокачественные заболевания

В клиническом исследовании 1 индукционной терапии у взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом частота новых случаев злокачественных заболеваний при применении ритуксимаба на общую дату закрытия исследования (когда последний пациент завершил период последующего наблюдения) составляла 2,00 на 100 пациенто-лет. На основании стандартизированных отношений заболеваемости такая частота возникновения новых случаев злокачественных заболеваний идентична ранее сообщавшимся данным для популяции с АНЦА-ассоциированным васкулитом (васкулитом, связанным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами).

В клиническом исследовании у пациентов детского возраста с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом не сообщалось о возникновении злокачественных заболеваний в течение периода последующего наблюдения продолжительностью до 54 месяцев.

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

В клиническом исследовании 1 гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и

микроскопического полиангиита частота возникновения явлений со стороны сердца на момент оценки первичной конечной точки через 6 месяцев составила приблизительно 273 на 100 пациенто-лет (95%-ный ДИ: 149-470). Частота серьезных явлений со стороны сердца составила 2,1 на 100 пациенто-лет (95%-ный ДИ: 3-15). Наиболее часто сообщалось о таких нежелательных явлениях, как тахикардия (4%) и мерцательная аритмия (3%) (см. раздел «Особые указания»).

Явления со стороны нервной системы

Сообщалось о случаях развития синдрома обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRES/синдрома обратимой лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRLS) при лечении аутоиммунных заболеваний. Признаки и симптомы включали нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения с/без повышения артериального давления.

Подтвердить диагноз PRES/PRLS можно с помощью методов визуализации головного мозга. В описанных случаях пациенты имели факторы риска развития PRES/PRLS, такие как основное заболевание, повышенное артериальное давление, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Реактивация вируса гепатита В

У пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом, получавших лечение ритуксимабом в ходе пострегистрационного наблюдения, сообщалось о небольшом числе случаев реактивации вируса гепатита В, некоторые из которых были с летальным исходом.

Гипогаммаглобулинемия

Гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации IgA, IgG и IgM ниже нижней границы нормы) наблюдалась у взрослых и детей с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом, получавших лечение ритуксимабом.

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

В клиническом исследовании 2 поддерживающей терапии у взрослых пациентов не было клинически значимых различий между группами лечения, а также снижением уровня общего иммуноглобулина, IgG, IgM или IgA на протяжении всего исследования.

В течение совокупного времени проведения клинического исследования у детей у 3 из 25 (12%) пациентов сообщалось о случаях развития гипогаммаглобулинемии, у 18 (72%) пациентов было длительное (определенное как снижение концентрации IgG ниже нижней границы нормы на протяжении как минимум 4 месяцев) снижение концентрации IgG (из которых у 15 пациентов также сообщалось о длительном снижении концентрации IgM).

Три пациента получали лечение иммуноглобулинами в/в. Невозможно сделать однозначный вывод о влиянии длительных низких концентраций IgG и IgM на увеличение частоты серьезных инфекций у таких пациентов из-за ограниченности данных.

Последствия длительного истощения пула В-клеток у пациентов детского возраста неизвестны.

Нейтропения

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

В клиническом исследовании 2 гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита нейтропения любой степени тяжести возникала с частотой 0% в группе ритуксимаба и 5% в группе сравнения, получавшей азатиоприн.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

<u>Опыт применения препарата при пузырчатке обыкновенной</u>

<u>Резюме профиля безопасности в клиническом исследовании 1 пузырчатки обыкновенной (исследование ML22196) и клиническом исследовании 2 пузырчатки обыкновенной (исследование WA29330)</u>

Профиль безопасности ритуксимаба в комбинации с кратковременной низкодозированной терапией глюкокортикостероидами для лечения пациентов с пузырчаткой обыкновенной изучался в рандомизированном, контролируемом, многоцентровом, открытом исследовании 3 фазы, в котором принимали участие 38 пациентов с пузырчаткой обыкновенной, рандомизированных в группу лечения ритуксимабом (клиническое исследование 1 пузырчатки обыкновенной). Пациенты, рандомизированные в группу лечения ритуксимабом, получали препарат в дозе 1000 мг в/в в день 1 курса и повторно в дозе 1000 мг в день 15 курса. Поддерживающие дозы 500 мг ритуксимаба вводились в/в на 12-й и 18-й месяцы. Пациенты могли получать ритуксимаб в дозе 1000 мг в/в во время

рецидива (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»). В клиническом исследовании 2 пузырчатки обыкновенной – рандомизированном, двойном слепом мультицентровом исследовании с двойной имитацией с активным препаратом сравнения изучалась эффективность и безопасность ритуксимаба по сравнению с микофенолатом мофетилом (ММФ) при применении у пациентов с активной формой пузырчатки обыкновенной средней или тяжелой степени тяжести, требующей перорального введения глюкокортикостероидов. 67 пациентов с пузырчаткой обыкновенной получали лечение ритуксимабом, начиная с в/в инфузии в дозе 1000 мг в день 1 курса и последующей в/в инфузии в дозе 1000 мг в день 15 курса, введение повторяли на 24 и 26 неделях, вплоть до 52 недели (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»). Профиль безопасности ритуксимаба у пациентов с пузырчаткой обыкновенной соответствует хорошо изученному профилю безопасности препарата при применении по одобренным аутоиммунным заболеваниям.

Список нежелательных реакций в табличном формате, которые наблюдались в клинических исследованиях пузырчатки обыкновенной 1 и 2

В таблице 7 приведены НР, которые наблюдались при применении ритуксимаба у пациентов с пузырчаткой обыкновенной в клинических исследованиях пузырчатки обыкновенной 1 и 2. В клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1 НР были определены как нежелательные явления, которые наблюдались с частотой ≥5% при применении ритуксимаба у пациентов с пузырчаткой обыкновенной с абсолютной разницей ≥2% по сравнению с контрольной группой лечения преднизолоном вплоть до 24 месяцев. Не наблюдалось пациентов, выбывших из исследования из-за инфузионных реакций в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1. В клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 2 НР были определены как нежелательные явления, которые наблюдались при применении ритуксимаба с частотой ≥5%, и считавшиеся связанными с лечением.

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

Класс систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	Очень часто	Часто
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции верхних дыхательных путей	Инфекция, вызванная вирусом герпеса Опоясывающий герпес Герпес полости рта Конъюнктивит Назофарингит Кандидоз ротовой полости Инфекции мочевыводящих путей
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Папиллома кожи
Нарушения психики	Хроническое депрессивное расстройство	Большое депрессивное расстройство Раздражительность
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы		Тахикардия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в верхней части живота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция	Зуд Крапивница Нарушение со стороны кожи
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Мышечно-скелетная боль Артралгия Боли в спине
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Утомляемость Астения Пирексия
Травмы, отравления и осложнения процедур	Инфузионные реакции*	

* К инфузионным реакциям в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1 отнесли симптомы, собранные на плановом визите после каждой инфузии, и нежелательные явления, произошедшие в день проведения инфузии или на следующий день. Наиболее часто встречались следующие симптомы/предпочтительные термины инфузионных реакций в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1: головная боль, озноб, повышенное артериальное давление, тошнота, астения и боль.
Наиболее часто встречались следующие симптомы/предпочтительные термины инфузионных реакций в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 2: одышка, покраснение, повышенное потоотделение, покраснение/приливы, гипотензия/ пониженное артериальное давление и сыпь/зудящая сыпь.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

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

В клиническом исследовании 2 у пациентов с пузырчаткой обыкновенной инфузионные реакции возникали преимущественно во время первой инфузии, и частота возникновения инфузионных реакций снижалась с последующими инфузиями: 17,9%, 4,5%, 3% и 3% пациентов отмечали инфузионные реакции во время первой, второй, третьей и четвертой инфузии, соответственно. У 11 из 15 пациентов, у которых наблюдалась как минимум одна инфузионная реакция, инфузионные реакции были 1 или 2 степени тяжести. У 4 из 15 пациентов наблюдались инфузионные реакции ≥3 степени тяжести, которые привели к отмене терапии ритуксимабом. У 3 из 4 пациентов отмечались тяжелые (жизнеугрожающие) инфузионные реакции, которые развивались во время первой (2 пациента) или второй (1 пациент) инфузии, и купировались симптоматической терапией.

Инфекции

В клиническом исследовании 1 у пациентов с пузырчаткой обыкновенной у 14 (37%) пациентов в группе лечения ритуксимабом сообщалось о развитии инфекций, связанных с лечением, по сравнению с 15 (42%) пациентами в группе лечения преднизолоном в стандартной дозе. Наиболее частыми инфекциями в группе лечения ритуксимабом были простой герпес и опоясывающий герпес, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, грибковые инфекции и конъюнктивит. У 3 пациентов (8%) в группе лечения ритуксимабом сообщалось в общем о 5 серьезных инфекциях [пневмоцистная пневмония (вызываемая *Pneumocystis jiroveci*), инфекционный тромбоз, межпозвонковый дискит, легочная инфекция, стафилококковый сепсис], в группе лечения преднизолоном в стандартной дозе у 1 пациента (3%) развилась серьезная инфекция – пневмоцистная пневмония (вызываемая *Pneumocystis jiroveci*).

В клиническом исследовании 2 у пациентов с пузырчаткой обыкновенной у 42 пациентов

(62,7%) в группе лечения ритуксимабом сообщалось о развитии инфекций. Наиболее частыми инфекциями в группе лечения ритуксимабом были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, кандидоз ротовой полости и инфекции мочевыводящих путей. У 6 пациентов (9%) в группе лечения ритуксимабом сообщалось о серьезных инфекциях.

Отклонения со стороны лабораторных показателей

В клиническом исследовании 2 пузырчатки обыкновенной в группе лечения ритуксимабом после инфузии очень часто наблюдалось транзиторное снижение числа лимфоцитов, вызванное снижением популяции Т-лимфоцитов в периферической крови и транзиторное снижение уровня фосфора. Считается, что данные изменения были вызваны внутривенной премедикационной инфузией метилпреднизолона. В клиническом исследовании 2 пузырчатки обыкновенной наблюдалось снижение концентрации IgG и IgM ниже нижней границы нормы, однако, риск увеличения частоты серьезных инфекций у пациентов с длительными низкими концентрациями IgG и IgM не доказан.

Передозировка

В клинических исследованиях опыт применения ритуксимаба в лекарственной форме для внутривенного введения в более высоких дозах, чем одобренные к применению, ограничен. Максимальная в/в доза 5000 мг (2250 мг/м^2) назначалась пациентам с хроническим лимфолейкозом, дополнительных данных по безопасности не получено. В случае передозировки необходимо незамедлительно прервать инфузию и тщательно наблюдать за состоянием пациента.

В связи с увеличением риска инфекционных осложнений при истощении пула В-лимфоцитов следует рассмотреть необходимость регулярного проведения развернутого общего анализа крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Данные о лекарственных взаимодействиях ритуксимаба ограничены. У пациентов с хроническим лимфолейкозом при одновременном применении ритуксимаба, флударабина и циклофосфамида фармакокинетические показатели не изменяются.

Одновременный прием метотрексата не влияет на фармакокинетику ритуксимаба у пациентов с ревматоидным артритом.

При назначении с другими моноклональными антителами с диагностической или лечебной целью пациентам, имеющим антитела против белков мыши или антихимерные антитела, увеличивается риск аллергических реакций.

У пациентов с ревматоидным артритом частота серьезных инфекций во время терапии

ритуксимабом (до терапии другими биологическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП)) составляет 6,1 на 100 пациенто-лет, в то время как во время последующей терапии другими биологическими БПВП – 4,9 на 100 пациенто-лет.

При введении ритуксимаба могут использоваться поливинилхлоридные или полиэтиленовые инфузионные системы или пакеты в силу совместимости материала с препаратом.

Особые указания

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

Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Реддитукс®.

Терапия препаратом Реддитукс® должна назначаться онкологом, гематологом или ревматологом. Введение препарата проводится при наличии доступа к набору для оказания экстренной помощи. Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии.

Неходжкинская лимфома и хронический лимфолейкоз

Инфузионные реакции. Развитие инфузионных реакций может быть обусловлено высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. Тяжелые инфузионные реакции трудно отличить от реакций гиперчувствительности или синдрома высвобождения цитокинов. Имеются сообщения о фатальных инфузионных реакциях, описанных в период пострегистрационного применения препарата. Тяжелые инфузионные реакции обычно развивались в пределах 30 мин – 2 ч после начала первой в/в инфузии ритуксимаба. К характерным симптомам относятся явления со стороны легких, лихорадка, озноб, дрожь, понижение артериального давления, крапивница, ангионевротический отек и другие, а также в некоторых случаях быстрый лизис опухоли и признаки синдрома лизиса опухоли. Инфузионные реакции исчезают после прерывания введения ритуксимаба и медикаментозной терапии (в/в введение 0,9% раствора натрия хлорида, дифенгидрамина и парацетамола/ацетаминофена, бронходилататоров, глюкокортикостероидов и т.д.). В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей 50% от предшествующей (например, 50 мг/ч вместо 100 мг/ч). У большинства пациентов с инфузионными реакциями, не угрожающими жизни, курс лечения ритуксимабом удалось полностью завершить. Продолжение терапии после полного исчезновения симптомов редко сопровождается повторным развитием тяжелых инфузионных реакций.

В связи с потенциальной возможностью развития анафилактических реакций и

других реакций гиперчувствительности при внутривенном введении белковых препаратов необходимо иметь средства для их купирования: адреналин, антигистаминные и глюкокортикостероидные препараты.

Побочное действие со стороны легких. Гипоксия, легочные инфильтраты и острая дыхательная недостаточность. Некоторым из этих явлений предшествовали тяжелый бронхоспазм и одышка. Возможно нарастание симптоматики со временем или клиническое ухудшение после первоначального улучшения. Пациентов с легочной симптоматикой или другими тяжелыми инфузионными реакциями следует тщательно наблюдать до полного разрешения симптомов. Острая дыхательная недостаточность может сопровождаться образованием интерстициальных инфильтратов в легких или отеком легких, часто проявляется в первые 1-2 ч после начала первой инфузии. При развитии тяжелых реакций со стороны легких введение ритуксимаба следует немедленно прекратить и назначить интенсивную симптоматическую терапию. Поскольку первоначальное улучшение клинической симптоматики может смениться ухудшением, пациентов следует тщательно наблюдать до разрешения легочной симптоматики.

Синдром быстрого лизиса опухоли. Ритуксимаб опосредует быстрый лизис доброкачественных или злокачественных CD20-положительных клеток. Синдром лизиса опухоли наблюдался после первой в/в инфузии ритуксимаба у пациентов с большим числом циркулирующих злокачественных лимфоцитов. Синдром лизиса опухоли включает гиперурикемию, гиперкалиемию, гипокальциемию, гиперфосфатемию, острую почечную недостаточность, повышение активности ЛДГ. Пациенты из группы риска (пациенты с высокой опухолевой нагрузкой или большим числом циркулирующих злокачественных клеток (>25 тыс/мкл), например, с хроническим лимфолейкозом или лимфомой из клеток мантийной зоны) нуждаются в тщательном врачебном наблюдении и проведении регулярного лабораторного обследования. При развитии симптомов быстрого лизиса опухоли проводят соответствующую терапию. После полного купирования симптомов в ограниченном числе случаев терапию ритуксимабом продолжали в сочетании с профилактикой синдрома быстрого лизиса опухоли.

Пациентам с большим числом циркулирующих злокачественных клеток (>25 тыс/мкл) или высокой опухолевой нагрузкой (например, с хроническим лимфолейкозом или лимфомой из клеток мантийной зоны), у которых риск чрезвычайно тяжелых инфузионных реакций может быть особенно высок, ритуксимаб следует назначать с крайней осторожностью, под тщательным наблюдением. Первую инфузию препарата таким пациентам следует вводить с меньшей скоростью или разделить дозу препарата на два дня во время первого цикла терапии и в каждые последующие циклы, если число циркулирующих злокачественных

клеток сохраняется >25 тыс/мкл.

Побочное действие со стороны сердечно-сосудистой системы. В процессе введения требуется тщательное наблюдение за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе в связи с возможностью развития стенокардии, аритмии (трепетание и фибрилляция предсердий), сердечной недостаточности или инфаркта миокарда. Из-за возможности развития гипотензии не менее чем за 12 ч до инфузии ритуксимаба следует отменить антигипертензивные лекарственные средства.

Контроль форменных элементов крови. Хотя монотерапия ритуксимабом не оказывает миелосупрессивного действия, необходимо с осторожностью подходить к назначению препарата при нейтропении менее 1,5 тыс/мкл и/или тромбоцитопении менее 75 тыс/мкл, поскольку опыт его клинического применения у таких пациентов ограничен. Ритуксимаб применялся у пациентов после аутологичной пересадки костного мозга и в других группах риска с возможным нарушением функции костного мозга, не вызывая явлений миелотоксичности. В ходе лечения необходимо регулярно проводить развернутый анализ периферической крови, включая подсчет количества тромбоцитов в соответствии с рутинной практикой.

Инфекции. Ритуксимаб не следует назначать пациентам с тяжелой острой инфекцией.

Гепатит В. При назначении комбинации ритуксимаба с химиотерапией отмечались реактивация вируса гепатита В или фульминантный гепатит (в том числе с фатальным исходом). Предрасполагающие факторы включали как стадию основного заболевания, так и цитотоксическую химиотерапию.

Перед назначением ритуксимаба всем пациентам следует пройти скрининг на гепатит В. Минимальный набор тестов должен включать определение HBsAg и HBcAb, в соответствии с местными рекомендациями перечень тестов может быть дополнен. Ритуксимаб не следует применять у пациентов с активным гепатитом В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед применением ритуксимаба; в отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными стандартами.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML). При применении ритуксимаба у пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом наблюдались случаи PML. Большинство пациентов получали ритуксимаб в сочетании с химиотерапией или в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. При возникновении неврологических симптомов у таких пациентов необходимо провести дифференциальную диагностику для исключения PML и консультацию невролога.

Кожные реакции. Зарегистрированы случаи развития таких тяжелых кожных реакций как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с фатальным исходом. При выявлении данных реакций ритуксимаб следует отменить и не возобновлять терапию в дальнейшем.

Иммунизация. Безопасность и эффективность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения ритуксимабом не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться. У пациентов с рецидивирующей неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности наблюдалось снижение частоты ответа на введение столбнячного анатоксина и КНГ-неоантигена (КНГ-гемоцианин моллюска фиссурелли) по сравнению с пациентами, не получавшими ритуксимаб [16% против 81% и 4% против 76% (критерий оценки – более чем 2-кратное повышение титра антител), соответственно]. Однако средняя величина титра антител к набору антигенов (*Streptococcus pneumonia, influenza A*, паротит, краснуха, ветряная оспа) не изменялась как минимум в течение 6 месяцев после терапии ритуксимабом (при сравнении с титром антител до лечения).

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

В отношении других аутоиммунных заболеваний эффективность и безопасность применения ритуксимаба не установлены.

Инфузионные реакции. Развитие инфузионных реакций может быть обусловлено высвобождением цитокинов и/или других медиаторов.

В большинстве случаев инфузионные реакции у пациентов с ревматоидным артритом были легкой или средней степени тяжести. В ходе постмаркетингового периода были зарегистрированы тяжелые инфузионные реакции с фатальным исходом. Необходимо тщательно наблюдать пациентов с ранее выявленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также тех, у кого ранее отмечались нежелательные реакции со стороны сердца и легких. Наиболее часто наблюдались следующие инфузионные реакции: головная боль, зуд, ощущение першения в горле, приливы, сыпь, крапивница, повышение артериального давления и пирексия. Инфузионные реакции чаще наблюдались после первой инфузии любого курса лечения, чем после второй инфузии. Последующие инфузии ритуксимаба переносились легче, чем первые. Серьезные инфузионные реакции наблюдались менее чем у 1% пациентов, наиболее часто – во время первой инфузии первого цикла. Инфузионные реакции исчезают после замедления или прерывания введения ритуксимаба и медикаментозной терапии (антипиретических, антигистаминных средств и иногда кислорода, в/в введения 0,9% раствора натрия хлорида, бронходилататоров и при

необходимости глюкокортикостероидов). При развитии инфузионных реакций, в зависимости от их тяжести и необходимого лечения, введение ритуксимаба следует временно приостановить или отменить.

В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей 50% от предшествовавшей (например, 50 мг/ч вместо 100 мг/ч).

Инфузионные реакции, наблюдавшиеся при гранулематозе с полиангиитом/микроскопическом полиангиите и пузырчатке обыкновенной, соответствовали уже описанным при ревматоидном артрите в клинических исследованиях и постмаркетинговом применении.

В связи с потенциальной возможностью развития анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности немедленного типа при в/в введении белковых препаратов необходимо иметь средства для их купирования: адреналин, антигистаминные и глюкокортикостероидные препараты.

Побочное действие со стороны сердечно-сосудистой системы. Из-за возможности развития гипотензии не менее чем за 12 ч до инфузии ритуксимаба следует отменить антигипертензивные лекарственные средства.

Требуется тщательное наблюдение за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе в связи с возможностью развития стенокардии или аритмии (трепетание и фибрилляция предсердий), сердечной недостаточности или инфаркта миокарда.

Инфекции. В связи с возможным увеличением риска инфекционных осложнений ритуксимаб не следует назначать пациентам с острой инфекцией или выраженным иммунодефицитом (гипогаммаглобулинемия или низкий уровень CD4, CD8). Следует соблюдать осторожность при назначении ритуксимаба у пациентов с хронической инфекцией или при наличии условий, предрасполагающих для развития серьезных инфекций. При возникновении инфекционного осложнения следует назначить соответствующую терапию.

Гепатит В. При применении ритуксимаба у пациентов с ревматоидным артритом, гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом наблюдались случаи реактивации вируса гепатита В (в том числе с фатальным исходом). Перед назначением ритуксимаба всем пациентам следует пройти скрининг на гепатит В. Минимальный набор тестов должен включать определение HBsAg и HBcAb, в соответствии с местными рекомендациями перечень тестов может быть дополнен. Ритуксимаб не следует применять у пациентов с активным гепатитом В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед

применением ритуксимаба: в отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными стандартами.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML). В период пострегистрационного применения ритуксимаба пациентами с аутоиммунными заболеваниями, в том числе с ревматоидным артритом, наблюдались фатальные случаи PML. Некоторые пациенты имели множественные факторы риска PML: сопутствующие заболевания, длительный прием иммуносупрессивной терапии или химиотерапии. Случаи PML зарегистрированы и у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, не получающими ритуксимаб. При возникновении неврологических симптомов у таких пациентов необходимо провести дифференциальную диагностику для исключения PML и консультацию невролога.

Кожные реакции. Зарегистрированы случаи развития таких тяжелых кожных реакций как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с фатальным исходом. При выявлении данных реакций препарат ритуксимаба следует отменить и не возобновлять терапию в дальнейшем.

Иммунизация. Безопасность и эффективность иммунизации живыми вирусными вакцинами, после лечения ритуксимабом не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться.

Перед применением ритуксимаба лечащий врач должен изучить вакцинальный статус пациента. По возможности следует провести все необходимые вакцинации согласно действующим руководствам по иммунизации.

Вакцинации следует завершить не менее чем за 4 недели до назначения ритуксимаба.

Через 6 месяцев терапии ритуксимабом и метотрексатом наблюдалось снижение частоты ответа на введение полисахаридной пневмококковой вакцины (43% против 82%, как минимум 2 серотипа антител к пневмококку), KLH-неоантигена (KLH-гемоцианин моллюска фиссурелии) (34% против 80%) по сравнению с монотерапией метотрексатом.

После терапии ритуксимабом и метотрексатом частота ответа на введение столбнячного анатоксина была сходной с таковой после монотерапии метотрексатом (39% против 42%).

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

Количество пациентов с ревматоидным артритом и положительным титром антител к *Streptococcus pneumonia, influenza,* паротиту, краснухе, ветряной оспе и столбнячному токсину до и через 1 год после начала терапии ритуксимабом не изменялось.

Антихимерные антитела. Появление антихимерных антител у большинства пациентов с ревматоидным артритом не сопровождалось клиническими проявлениями или увеличением риска реакций во время последующих инфузий. Редко их наличие может ассоциироваться с более тяжелыми аллергическими или инфузионными реакциями при повторных инфузиях во время следующих курсов и недостаточным эффектом в отношении снижения пула В-клеток при проведении последующих курсов терапии.

Пациенты с ревматоидным артритом, ранее не получавшие метотрексат. Ритуксимаб не рекомендован для лечения пациентов, ранее не получавших метотрексат, так как благоприятное соотношение польза-риск для данной категории пациентов не подтверждено.

Особые группы пациентов

Применение у пациентов детского возраста с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом

В клиническом исследовании после применения ритуксимаба у 25 пациентов детского возраста (6 детей в возрасте ≥2 лет до <12 лет и 19 подростков от ≥12 лет до <18 лет) с активным гранулематозом с полиангиитом/микроскопическим полиангиитом, нежелательные реакции в целом соответствуют таковым у взрослых пациентов по типу, природе и степени тяжести.

Эффективность ритуксимаба у детей с активным гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом установлена на основании фармакокинетической экспозиции из педиатрического исследования применения ритуксимаба при полиангиите и экстраполяции доказанной эффективности препарата у взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом на пациентов детского возраста.

Безопасность и эффективность препарата у пациентов детского возраста с заболеваниями помимо гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита не установлены. Ритуксимаб у детей младше 2 лет противопоказан, так как отсутствуют данные по эффективности и безопасности.

Применение у пациентов пожилого возраста. Безопасность и эффективность ритуксимаба у пациентов пожилого возраста не установлены.

Применение у пациентов с нарушением функции почек. Безопасность и эффективность ритуксимаба у пациентов с нарушением функции почек не установлены.

Применение у пациентов с нарушением функции печени. Безопасность и эффективность ритуксимаба у пациентов с нарушением функции печени не установлены.

Инструкция по утилизации

Утилизацию препарата Реддитуке® следует проводить в соответствии с локальными требованиями.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Ритуксимаб не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл.

По 10 мл или 50 мл препарата во флаконы из бесцветного стекла класса 1 (USP), укупоренные резиновыми пробками, обжатые алюминиевыми колпачками с предохранительными пластиковыми крышечками.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

В случае упаковки фирмой «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.» пачку картонную упаковывают в прозрачный пакет из полиэтилена низкой плотности.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия транспортирования

При температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать.

Срок годности

3 года.

Препарат не следует использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия / Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India

Производители

1. Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия / Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India
2. Акционерное общество «Р-Фарм» (АО «Р-Фарм»), Российская Федерация

Адреса мест производства

1. Survey No. 47, Bachupally Village, Bachupally Mandal, Medchal Malkajgiri District, Telangana, India - 500 090
2. Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

Упаковщик* / Выпускающий контроль качества*

АО «Р-Фарм», Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

Организация, принимающая претензии потребителей

При производстве фирмой «Д-р Реддиʼс Лабораториз Лтд.»:

Представительство фирмы «Д-р Реддиʼс Лабораториз Лтд.»:

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

тел.: +7 (495) 795-39-39

факс: +7 (495) 795-39-08

При производстве или упаковке фирмой АО «Р-Фарм»:

150061, Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

тел./факс: +7 (4852) 40-30-20

* При упаковке препарата в Российской Федерации.

Директор Представительства Я.Ю. Пышакова

ЛП-003584 от 12.08.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2024 № 16365
(Входящий МЗ №4259758)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Реддитукс®

наименование лекарственного препарата

концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл

лекарственная форма, дозировка

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия;
АО «Р-Фарм», Российская Федерация;
ООО «Спутник Технополис», Российская Федерация

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Код АТХ: L01XC02	**Код АТХ:** L01FA01
Производители 1. Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия / Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India 2. Акционерное общество «Р-Фарм» (АО «Р-Фарм»), Российская Федерация	**Производители** 1. Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия / Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India 2. Акционерное общество «Р-Фарм» (АО «Р-Фарм»), Российская Федерация 3. Общество с ограниченной ответственностью «Спутник Технополис» (ООО «Спутник Технополис»), Российская Федерация
Адреса мест производства 1. Survey No. 47, Bachupally Village, Bachupally Mandal, Medchal	**Адреса мест производства** 1. Biologics, Survey No. 47 & 44 (part), Bachupally Village, Bachupally

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2024 № 16365
(Входящий МЗ №4259758)

Старая редакция	Новая редакция
Malkajgiri District, Telangana, India - 500 090 2. Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15	Mandal, Medchal - Malkajgiri District, Pincode 500090, Telangana State, India / Подразделение биологических препаратов, Участки № 47 и 44 (часть), Бачупалли Вилладж, Бачупалли Мандал, Медчал - Малкаджгири Дистрикт, 500090, Телангана, Индия 2. Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15 3. Российская Федерация, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Печатники, проспект Волгоградский, д. 42, к. 5, помещ. 1Н
Упаковщик* / Выпускающий контроль качества* АО «Р-Фарм», Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15	**Упаковщик* / Выпускающий контроль качества*** АО «Р-Фарм», Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15
Организация, принимающая претензии потребителей *При производстве фирмой «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»:* Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»: 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1 тел.: +7 (495) 795-39-39 факс: +7 (495) 795-39-08	**Организация, принимающая претензии потребителей** *При производстве фирмой «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»:* Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»: 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1 тел.: +7 (495) 795-39-39 факс: +7 (495) 795-39-08

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2024 № 16365
(Входящий МЗ №4259758)

Старая редакция	Новая редакция
При производстве или упаковке фирмой АО «Р-Фарм»: 150061, Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15 тел./факс: +7 (4852) 40-30-20	*При производстве или упаковке АО «Р-Фарм»:* 150061, Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15 тел./факс: +7 (4852) 40-30-20 e-mail: info@rpharm.ru *При производстве ООО «Спутник Технополис»:* 109316, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Печатники, проспект Волгоградский, д. 42, к. 24, этаж 1А, ком. 90 тел./факс: +7 (495) 956-79-37 e-mail: info@rpharm.ru
* При упаковке препарата в Российской Федерации.	* При упаковке в Российской Федерации препарата фирмы «Д-р Редди`с Лабораториз Лтд.»

Директор по регуляторным вопросам ЕАЭС

Г. А. Титова