

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ритуксимаб

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Ритуксимаб

Международное непатентованное наименование: ритуксимаб

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл препарата содержит:

действующее вещество: ритуксимаб – 10,0 мг

вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат – 7,35 мг, натрия хлорид – 9,00 мг, полисорбат 80 (твин 80) – 0,70 мг, кислота хлористоводородная или натрия гидроксид – до pH 6,5, вода для инъекций – до 1 мл.

Описание: от прозрачной до опалесцирующей, от бесцветного до светло-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое и иммуномодулирующее средство – антитела моноклональные.

Код АТХ: L01XC02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Ритуксимаб является биоаналогом. Активным компонентом препарата является ритуксимаб – высокоочищенное химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей и экспрессируется более, чем в 95 % случаев при В-клеточных неходжкинских лимфомах. Экспрессированный на клетке CD20 после связывания с антителом не интернализуется и перестает поступать с клеточной мембраны во

внеклеточное пространство. CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена и поэтому не конкурирует за связывание с антителом.

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

Число В-клеток в периферической крови после первого введения ритуксимаба снижается ниже нормы и начинает восстанавливаться у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями через 6 месяцев, достигая нормальных значений через 12 месяцев после завершения терапии. Общая продолжительность периода восстановления количества В-клеток может быть больше.

При проведении клинических исследований антитела к ритуксимабу были выявлены у 1 пациента из 127 с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Антихимерные антитела выявлены у 1,1 % обследованных пациентов с неходжкинской лимфомой. Антимышинные антитела у обследованных пациентов не выявлены.

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 (циклофосамид, доксорубин, 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 ритуксимаб, вводимого внутривенно в дозе 375 мг/м² 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 м²) 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 препарата Ритуксимаб в зависимости от вышеперечисленных 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 ритуксимаба обратно пропорционально коррелируют с исходным числом CD19-положительных В-клеток и величиной опухолевой нагрузки. При эффективном лечении медиана равновесной концентрации ритуксимаба выше. Медиана равновесной концентрации ритуксимаба выше у пациентов с гистологическими подтипами опухоли В, С и D (классификация IWF), чем с подтипом А. Следы ритуксимаба можно обнаружить в организме в течение 3-6 месяцев после последней инфузии.

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

Хронический лимфолейкоз

Средняя максимальная концентрация ($C_{\max}$) после пятой инфузии ритуксимаба в дозе 500 мг/м² составляет 408 мкг/мл.

Особые группы пациентов

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

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

Показания к применению

Неходжкинская лимфома

- Рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD 20-положительная неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная;
- Фолликулярная лимфома III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченых пациентов;
- Фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию;
- CD 20-положительная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР.

Хронический лимфолейкоз

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

- Рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата или к белкам мыши;
- Острые инфекционные заболевания, выраженный первичный или вторичный иммунодефицит;
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- Беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

Дыхательная недостаточность в анамнезе или опухолевая инфильтрация легких; число циркулирующих злокачественных клеток > 25 тыс./мкл или высокая опухолевая нагрузка; нейтропения (менее 1500/мкл), тромбоцитопения (менее 75000/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 препаратом Ритуксимаб 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 препарат 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 IgG, циркулирующие в крови матери, выделяются с грудным молоком, препарат Ритуксимаб не следует применять в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Правила приготовления и хранения раствора

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

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

Так как препарат Ритуксимаб не содержит консервантов, приготовленный раствор необходимо использовать немедленно.

Приготовленный инфузионный раствор физически и химически стабилен в течение 12 ч при комнатной температуре или в течение не более 24 ч при температуре от 2 до 8° С.

Перед применением препарата Ритуксимаб следует внимательно ознакомиться с инструкцией и убедиться, что лекарственная форма препарата и дозировка соответствуют назначенным пациенту.

Препарат Ритуксимаб всегда вводят только при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий под тщательным наблюдением онколога, гематолога или ревматолога.

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

Препарат Ритуксимаб вводят только внутривенно капельно, через отдельный катетер! Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!

Рекомендуемая начальная скорость первой инфузии 50 мг/ч; после первых 30 мин скорость можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч. *Последующие инфузии* можно начинать со скорости 100 мг/ч и увеличивать ее на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.

Коррекция дозы в ходе терапии

Снижать дозу препарата Ритуксимаб не рекомендуется. Если препарат Ритуксимаб вводится в комбинации с химиотерапией, снижение дозы химиотерапевтических препаратов проводят в соответствии со стандартными рекомендациями.

Стандартный режим дозирования

Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная

Перед каждой инфузией препарата Ритуксимаб необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин). Если препарат Ритуксимаб не применяется в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикостероиды, то в состав премедикации также входят глюкокортикостероиды.

Первоначальная терапия:

- монотерапия у взрослых пациентов: 375 мг/м² 1 раз в неделю, в течение 4 недель;
- в комбинации с химиотерапией по любой схеме: 375 мг/м² в первый день цикла химиотерапии после внутривенного введения глюкокортикостероида в качестве компонента терапии, в течение:
 - 8 циклов (цикл 21 день) при схеме R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон);
 - 8 циклов (цикл 28 дней) при схеме R-MCP (ритуксимаб, митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон);
 - 8 циклов (цикл 21 день) при схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон); в случае достижения полной ремиссии после 4 цикла возможно ограничиться 6 циклами;
 - 6 циклов (цикл 21 день) при схеме R-CHVP-Interferon (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, тенипозид, преднизолон + интерферон).

Повторное применение в случае рецидива (у пациентов, ответивших на первый курс терапии): 375 мг/м² 1 раз в неделю, в течение 4 недель.

Поддерживающая терапия (после ответа на индукционную терапию):

- У ранее нелеченых пациентов: 375 мг/м² 1 раз в 2 месяца, не более 2 лет (12 инфузий). При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Ритуксимаб следует прекратить;
- При рецидивирующей или химиоустойчивой лимфоме: 375 мг/м² 1 раз в 3 месяца, не более 2 лет (8 инфузий). При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Ритуксимаб следует прекратить.

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома

Перед каждой инфузией препарата Ритуксимаб необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин). Если препарат Ритуксимаб не применяется в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикостероиды, то в состав премедикации также входят глюкокортикостероиды.

В комбинации с химиотерапией по схеме CHOP: 375 мг/м² в первый день каждого цикла

химиотерапии после внутривенного введения глюкокортикостероида, 8 циклов. Другие компоненты схемы СНОР (циклофосфамид, доксорубин и винкристин) вводят после введения препарата Ритуксимаб.

Хронический лимфолейкоз

Перед каждой инфузией препарата Ритуксимаб необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин). Если препарат Ритуксимаб не применяется в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикостероиды, то в состав премедикации также входят глюкокортикостероиды.

В комбинации с химиотерапией (у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию, и при рецидивирующем/химиоустойчивом лимфолейкозе): 375 мг/м² в первый день первого цикла, затем 500 мг/м² в первый день каждого последующего цикла, 6 циклов. Химиотерапию проводят после введения препарата Ритуксимаб.

Для снижения риска возникновения синдрома лизиса опухоли рекомендуется профилактическое обеспечение адекватной гидратации и введение урикостатилов за 48 часов до начала терапии. У пациентов с хроническим лимфолейкозом и уровнем лимфоцитов >25 тыс./мкл рекомендуется внутривенное введение преднизона/преднизолона в дозе 100 мг за 1 ч до инфузии препарата Ритуксимаб для снижения частоты и тяжести острых инфузионных реакций и/или синдрома высвобождения цитокинов.

Дозирование в особых случаях

Пожилый возраст

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Частота возникновения побочных эффектов классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

Препарат Ритуксимаб при терапии неходжкинской лимфомы низкой степени злокачественности или фолликулярной – монотерапия / поддерживающая терапия.

Сообщения о побочных реакциях поступали в течение 12 месяцев после монотерапии и до 1 месяца после поддерживающей терапии препаратом Ритуксимаб.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто - бактериальные и вирусные инфекции; часто - инфекции дыхательных путей*, пневмония*, сепсис, опоясывающий герпес*, инфекции, сопровождающиеся повышением температуры тела*, грибковые инфекции, инфекции неизвестной этиологии.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - лейкопения, нейтропения; часто - тромбоцитопения, анемия; нечасто - лимфоаденопатия, нарушение свертываемости крови, транзиторная апластическая анемия, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - ринит, бронхоспазм, кашель, респираторные заболевания, одышка, боли в грудной клетке; нечасто - гипоксия, нарушение функции легких, облитерирующий бронхиолит, бронхиальная астма.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень часто - ангионевротический отек; часто - реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто - гипергликемия, снижение веса, периферические отеки, отеки лица, повышение активности ЛДГ, гипокальциемия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - головная боль, лихорадка, озноб, астения; часто - боли в очагах опухоли, гриппоподобный синдром, приливы, слабость; нечасто - боли в месте инъекции.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - тошнота; часто - рвота, диарея, диспепсия, отсутствие аппетита, дисфагия, стоматит, запор, боли в животе, першение в горле; нечасто - увеличение живота.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - понижение артериального давления, повышение артериального давления, ортостатическая гипотензия, тахикардия, аритмия, мерцание предсердий, инфаркт миокарда*, кардиальная патология*; нечасто - левожелудочковая сердечная недостаточность*, желудочковая и наджелудочковая тахикардия*, брадикардия, ишемия миокарда*, стенокардия*.*

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение, парестезии, гипестезии, нарушение сна, тревога, возбуждение, вазодилатация; нечасто - извращение вкуса.

Нарушения психики: нечасто - нервозность, депрессия.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - миалгия, артралгия, мышечный гипертонус, боли в спине, боли в области шеи, боли.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - зуд, сыпь; часто - крапивница, повышенное потоотделение ночью, потливость, алопеция.*

Нарушения со стороны органа зрения: часто - нарушения слезоотделения, конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто - боль и шум в ушах.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто - снижение уровня иммуноглобулинов класса G (IgG).

** - частота указана только для побочных реакций ≥ 3 степени тяжести в соответствии с*

критериями токсичности Национального института рака (NCI-CTC).

Препарат Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией (R-CHOP, R-CVP, R-FC) при неходжкинской лимфоме и хроническом лимфолейкозе

Ниже приведены тяжелые побочные реакции дополнительно к тем, которые наблюдались при монотерапии/поддерживающей терапии и/или встречающиеся с более высокой частотой.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – бронхит; часто – острый бронхит, синусит, гепатит В (реактивация вируса гепатита В и первичная инфекция).*

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - нейтропения**, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения; часто – панцитопения, гранулоцитопения.*

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция; часто – кожные заболевания.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – утомляемость, озноб.

* - частота указана на основании наблюдений при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза по схеме R-FC.

** - длительная и/или отсроченная нейтропения наблюдалась после завершения терапии по схеме R-FC у ранее нелеченых пациентов или у пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом.

Ниже приведены нежелательные явления, встречающиеся при терапии ритуксимабом с одинаковой частотой (или реже), по сравнению с контрольной группой: гематотоксичность, нейтропенические инфекции, инфекции мочевыводящих путей, септический шок, суперинфекции легких, инфекция имплантатов, стафилококковая септициемия, легочная инфекция, слизистые выделения из носа, отек легких, сердечная недостаточность, нарушения чувствительности, венозный тромбоз, в т.ч. тромбоз глубоких вен конечностей, мукозит, гриппоподобное заболевание, отек нижних конечностей, снижение фракции выброса левого желудочка, повышение температуры, ухудшение общего самочувствия, падение, полиорганная недостаточность, бактериемия, декомпенсация сахарного диабета. Профиль безопасности препарата Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией по схеме MСР, СНVP-IFN не отличается от такового при комбинации препарата Ритуксимаб с CVP, CHOP или FC в соответствующих популяциях.

Инфузионные реакции

Монотерапия препаратом Ритуксимаб (в течение 4 недель)

Более чем у 50 % пациентов наблюдались явления, напоминающие инфузионные реакции, наиболее часто – при первых инфузиях. Инфузионные реакции включают озноб, дрожь,

слабость, одышку, тошноту, сыпь, приливы, снижение артериального давления, лихорадку, зуд крапивницу, ощущение раздражения языка или отек гортани (ангионевротический отек), ринит, рвоту, боли в очагах опухоли, головную боль, бронхоспазм. Сообщалось о развитии признаков синдрома лизиса опухоли.

Препарат Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

Инфузионные реакции 3 и 4 степени тяжести во время инфузии или в течение 24 ч после инфузии препарата Ритуксимаб отмечались во время первого цикла химиотерапии у 12 % пациентов. Частота инфузионных реакций уменьшалась с каждым последующим циклом и к 8-му циклу химиотерапии частота инфузионных реакций уменьшилась до менее 1 %. Инфузионные реакции дополнительно к указанным выше (при монотерапии препаратом Ритуксимаб) включали: диспепсию, сыпь, повышение артериального давления, тахикардию, признаки синдрома лизиса опухоли, в отдельных случаях - инфаркт миокарда, фибрилляцию предсердий, отек легких и острую обратимую тромбоцитопению.

Инфекции

Монотерапия препаратом Ритуксимаб (в течение 4 недель)

Препарат Ритуксимаб вызывает истощение пула В-клеток у 70-80 % пациентов и снижение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке у небольшого числа пациентов. Бактериальные, вирусные, грибковые инфекции и инфекции без уточненной этиологии (все, независимо от причины) развиваются у 30,3 % пациентов. Тяжелые инфекции (3 и 4 степени тяжести), включая сепсис, отмечены у 3,9 % пациентов.

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

При терапии препаратом Ритуксимаб наблюдалось увеличение общей частоты инфекций, в том числе инфекций 3-4 степени тяжести. Не наблюдалось увеличения случаев инфекционных осложнений при поддерживающей терапии продолжительностью 2 года.

Зарегистрированы случаи прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (PML) с фатальным исходом у пациентов с неходжкинской лимфомой после прогрессирования заболевания и повторного лечения.

Препарат Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

При терапии препаратом Ритуксимаб по схеме R-CVP не наблюдалось увеличения частоты инфекций или инвазий. Наиболее частыми были инфекции верхних дыхательных путей (12,3 % в группе R-CVP). Серьезные инфекции наблюдались у 4,3 % пациентов, получавших химиотерапию по схеме R-CVP; угрожающие жизни инфекции не

зарегистрированы. Доля пациентов с инфекциями 2 – 4 степени тяжести и/или фебрильной нейтропенией в группе R-CHOP составила 55,4 %. Суммарная частота инфекций 2 – 4 степени тяжести в группе R-CHOP составила 45,5 %. Частота грибковых инфекций 2-4 степени тяжести в группе R-CHOP была выше, чем в группе CHOP, за счет более высокой частоты локальных кандидозов и составила 4,5 %. Частота герпетической инфекции 2-4 степени тяжести была выше, чем в группе CHOP, за счет более высокой частоты локальных кандидозов и составила 4,5 %. Частота герпетической инфекции 2-4 степени тяжести была выше в группе R-CHOP, чем в группе CHOP и составила 4,5 %. У пациентов с хроническим лимфолейкозом частота гепатита В (реактивация вируса гепатита В и первичная инфекция) 3 – 4 степени тяжести в группе R-FC составила 2 %.

Со стороны системы крови

Монотерапия препаратом Ритуксимаб (в течении 4 недель)

Тяжелая тромбоцитопения (3 и 4 степень тяжести) отмечена у 1,7 % пациентов, тяжелая нейтропения - у 4,2 % пациентов и анемия тяжелой степени тяжести (3 и 4 степень тяжести) - у 1,1 % пациентов.

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

Лейкопения (3 и 4 степени тяжести) наблюдалась у 5 % пациентов, а нейтропения (3 и 4 степени тяжести) - у 10 % пациентов, получавших препарат Ритуксимаб. Частота возникновения тромбоцитопении (3-4 степени тяжести) была низкой и составила <1 %.

Приблизительно 50 % пациентов, в отношении которых имелись данные по восстановлению числа В-клеток, после завершения индукционной терапии препаратом Ритуксимаб потребовалось 12 и более месяцев для восстановления числа В-клеток до нормального уровня.

Препарат Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

Тяжелая нейтропения и лейкопения: у пациентов, получавших препарат Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией, лейкопения 3 и 4 степени тяжести отмечались чаще по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. Частота тяжелой лейкопении составила 88 % у пациентов, получавших R-CHOP, и 23 % у пациентов, получавших R-FC. Частота тяжелой нейтропии составила 24 % в группе R-CVP, 97 % в группе R-CHOP и 30 % в группе R-FC при ранее нелеченом хроническом лимфолейкозе. Более высокая частота нейтропии у пациентов, получавших препарат Ритуксимаб и химиотерапию, не была ассоциирована с повышением частоты инфекций и инвазий по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. У пациентов с

рецидивирующим или химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом и у ранее нелеченых пациентов после проведения терапии по схеме R-FC в отдельных случаях нейтропения характеризовалась длительным течением и более поздними сроками манифестации.

Тяжелая анемия и тромбоцитопения (3 и 4 степени тяжести): значимой разницы в частоте анемии 3 и 4 степени тяжести в группах не было. В группе R-FC при первой линии терапии хронического лимфолейкоза анемия 3 и 4 степени тяжести встречалась у 4 % пациентов, тромбоцитопения 3 и 4 степени тяжести – у 7 % пациентов. В группе R-FC при рецидивирующем или химиоустойчивом хроническом лимфолейкозе анемия 3 и 4 степени тяжести встречалась у 12 % пациентов, тромбоцитопения 3 и 4 степени тяжести – у 11 % пациентов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Монотерапия препаратом Ритуксимаб (в течение 4 недель)

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены у 18,8 %. Наиболее часто встречаются повышение и понижение артериального давления. В единичных случаях наблюдалось нарушение сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести (включая, желудочковую и суправентрикулярную тахикардию) и стенокардия.

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

Частота сердечно-сосудистых нарушений 3 и 4 степени тяжести была сходной у пациентов, получавших препарат Ритуксимаб, и не получавших его. Серьезные сердечно-сосудистые нарушения возникали у менее 1 % пациентов, не получавших препарат Ритуксимаб, и у 3 % пациентов, получавших препарат (мерцательная аритмия у 1%, инфаркт миокарда у 1 %, левожелудочковая недостаточность у <1 %, ишемия миокарда у <1 %).

Препарат Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R -СНО Р при диффузной В -крупноклеточной неходжкинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

Частота нарушений сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести, главным образом суправентрикулярных аритмий (тахикардия, трепетание и мерцание предсердий), в группе R-СНОР была выше и составила 6,9 %. Все аритмии развивались либо в связи с инфузией

препарата Ритуксимаб, 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.

Общая частота сердечно-сосудистых нарушений 3 и 4 степени тяжести была низкой как при первой линии терапии хронического лимфолейкоза (4 % в группе R-FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (4 % в группе R-FC).

Нервная система

Препарат Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

У пациентов (2 %) из группы R-CHOP с сердечно-сосудистыми факторами риска развились тромбозомболические нарушения мозгового кровообращения в ходе первого цикла терапии, в отличие от пациентов в группе CHOP, у которых нарушения мозгового кровообращения развились в период наблюдения без лечения. Разница между группами в частоте других тромбозомболий отсутствовала.

Общая частота неврологических нарушений 3 и 4 степени тяжести была низкой как при первой линии терапии хронического лимфолейкоза (4 % в группе R-FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (3 % в группе R-FC).

Концентрация IgG

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

После индукционной терапии концентрация IgG была ниже нижней границы нормы (<7 г/л) в группе, получавшей препарат Ритуксимаб, и в группе, не получавшей препарат. В группе, не получавшей препарат Ритуксимаб, медиана уровня IgG последовательно увеличилась и превысила нижнюю границу нормы, в то время как медиана уровня IgG не изменилась в группе, получавшей препарат Ритуксимаб. У 60 % пациентов, получавших препарат Ритуксимаб в течение 2 лет, концентрация IgG оставалась ниже нижней границы. В группе без терапии препаратом Ритуксимаб через 2 года концентрация IgG осталась ниже нижней границы у 36 % пациентов.

Особые категории пациентов

Монолечение препаратом Ритуксимаб (в течение 4 недель)

Пожилый возраст (≥ 65 лет): частота и степень тяжести всех нежелательных реакций и нежелательных реакций 3 и 4 степени тяжести не отличается от таковой у более молодых

пациентов.

Комбинированная терапия

Пожилый возраст (от 65 лет и старше): при первой линии терапии, а также при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза частота побочных эффектов 3 и 4 степени тяжести со стороны системы крови и лимфатической системы была выше по сравнению с более молодыми пациентами.

Высокая опухолевая нагрузка (диаметр одиночных очагов более 10 см): повышена частота нежелательных реакций 3 и 4 степени тяжести.

Повторная терапия: частота и степень тяжести нежелательных реакций не отличается от таковых при проведении первоначальной терапии.

Сведения о пострегистрационном применении препарата Ритуксимаб при неходжкинской лимфоме и хроническом лимфолейкозе

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тяжелые сердечно-сосудистые явления, ассоциированные с инфузионными реакциями, такие как сердечная недостаточность и инфаркт миокарда, в основном у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и/или получающих цитотоксическую химиотерапию; *очень редко* - васкулит, преимущественно кожный (лейкоцитокластический).

Со стороны органов дыхания: дыхательная недостаточность и легочные инфильтраты, обусловленные инфузионными реакциями; помимо нежелательных явлений со стороны легких, обусловленных инфузионными реакциями, наблюдалась интерстициальная болезнь легких, в ряде случаев с фатальным исходом.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: обратимая острая тромбоцитопения, ассоциированная с инфузионными реакциями.

Со стороны кожи и ее придатков: редко - тяжелые буллезные реакции, токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с летальным исходом.

Со стороны нервной системы: редко - невропатия черепно-мозговых нервов в сочетании с периферической невропатией или без нее (выраженное снижение остроты зрения, слуха, поражение других органов чувств, парез лицевого нерва) в различные периоды терапии вплоть до нескольких месяцев после завершения курса лечения препаратом Ритуксимаб.

У пациентов, получивших лечение препаратом Ритуксимаб, наблюдались случаи обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRES)/синдрома обратимой лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRLS). Симптоматика включала нарушения 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, гипертония, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Со стороны организма в целом, реакции в месте введения: редко - сывороточная болезнь.

Инфекции: реактивация вируса гепатита В (в большинстве случаев при комбинации ритуксимаба и цитотоксической химиотерапии); а также другие тяжелые вирусные инфекции (первичная инфекция, реактивация вируса или обострение), некоторые из которых сопровождались летальным исходом. 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*, *Herpes simplex*), полиомавирусом JC (PML), вирусом гепатита С. 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).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: перфорация желудка и/или кишечника (возможно с летальным исходом) при комбинации препарата Ритуксимаб с химиотерапией при неходжкинской лимфоме.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: редко - нейтропения, возникавшая через 4 недели после последнего введения препарата Ритуксимаб; преходящее повышение уровня IgM у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема с последующим возвращением к его исходному значению через 4 месяца.

Передозировка

В клинических исследованиях опыт применения препарата Ритуксимаб в лекарственной форме для внутривенного введения в более высоких дозах, чем одобренные к применению, ограничен. Максимальная внутривенная доза 5000 мг (2250 мг/м²) 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 препарата Ритуксимаб ограничены. У пациентов с хроническим лимфолейкозом при одновременном применении препарата Ритуксимаб, флударабина и циклофосфида фармакокинетические показатели не изменяются.

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

При введении препарата Ритуксимаб 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 (Ритуксимаб), номер серии и дозировку. Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Ритуксимаб. Препарат Ритуксимаб вводят под тщательным наблюдением онколога, гематолога и при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий. 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 летальных инфузионных реакциях, описанных в период пострегистрационного применения препарата. Тяжелые инфузионные реакции обычно развивались в пределах 30 мин - 2 ч после начала первой внутривенной инфузии ритуксимаба. Тяжелые реакции включают симптомы со стороны легких, понижение артериального давления, крапивницу, ангионевротический отек, тошноту, рвоту, слабость, головную боль, зуд, раздражение языка или отек глотки (сосудистый отек), ринит, приливы, боль в очагах заболевания и, в некоторых случаях, признаки синдрома быстрого лизиса опухоли. Инфузионные реакции исчезают после прерывания введения препарата Ритуксимаб и медикаментозной терапии (внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида, дифенгидрамина и 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 препаратом Ритуксимаб 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 инфузию препарата Ритуксимаб 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. Препарат Ритуксимаб опосредует быстрый лизис доброкачественных или злокачественных CD20-положительных клеток. Синдром лизиса опухоли возможен после первой инфузии препарата Ритуксимаб 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 препаратом Ритуксимаб 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, препарат 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 инфузии 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 препарата Ритуксимаб следует отменить антигипертензивные лекарственные средства.

Контроль форменных элементов крови. Хотя монотерапия препаратом Ритуксимаб 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. Препарат 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 определять развернутый анализ периферической крови, включая подсчет количества тромбоцитов в соответствии с рутинной практикой.

Инфекции. Препарат 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 препарата Ритуксимаб 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. Препарат Ритуксимаб не следует применять у пациентов с активным гепатитом В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед применением препарата Ритуксимаб; 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 препарата Ритуксимаб у пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом наблюдались случаи PML. Большинство пациентов получали препарат 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 препарат Ритуксимаб следует отменить и не возобновлять терапию в дальнейшем.

Иммунизация. Безопасность и эффективность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения препаратом Ритуксимаб 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 KHL-неоантигена (KHL-гемоцианин моллюска фиссурелии) по сравнению с пациентами, не получавшими препарат Ритуксимаб (16% против 81 % и 4 % против 69 % (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 изменялся как минимум в течение 6 месяцев после терапии препаратом Ритуксимаб (при сравнении с титром антител до лечения).

Применение у детей. Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены. При применении препарата Ритуксимаб у детей наблюдалась гипогаммаглобулинемия, в ряде случаев в тяжелой форме, потребовавшей длительной заместительной терапии иммуноглобулинами. Последствия истощения пула В-клеток у детей неизвестны.

Утилизацию препарата Ритуксимаб следует проводить в соответствии с локальными требованиями.

Применение у пациентов пожилого возраста. Безопасность и эффективность препарата Ритуксимаб у пациентов пожилого возраста не установлены.

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

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат 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 10,0 мл или 50,0 мл препарата во флаконах вместимостью 10 мл или 50 мл из бесцветного боросиликатного стекла типа I или из стекла 1-го гидролитического класса, укупоренных пробками из хлорбутила с покрытием FluroTec® и завальцованных алюминиевыми колпачками с пластиковой крышечкой типа флип-офф синего или темно-синего цвета.

По 2 флакона вместимостью 10 мл в прозрачном пластиковом блистере. По 1 пластиковому блистеру вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

По 1 флакону вместимостью 50 мл в прозрачном пластиковом блистере. По 1 пластиковому блистеру вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения:

ООО «Нанолек», Россия

127055, г. Москва, ул. Бутырский вал, дом 68/70, стр. 1, этаж 2, пом. I, ком.23-37.

Тел.: +7 (495) 648-26-87, эл. почта: info@nanolek.ru

Производитель:

СИНЕРДЖИУМ БАЙОТЕК АО, Аргентина

Аргентина, Провинция Буэнос-Айрес, Гарин, 38,7 км, шоссе 9

Фасовщик (первичная упаковка):

СИНЕРДЖИУМ БАЙОТЕК АО, Аргентина

Аргентина, Провинция Буэнос-Айрес, Гарин, 38,7 км, шоссе 9

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка:

СИНЕРДЖИУМ БАЙОТЕК АО, Аргентина

Аргентина, Провинция Буэнос-Айрес, Гарин, 38,7 км, шоссе 9

Выпускающий контроль качества:

МАБКСАЙЕНС АО с единственным учредителем, Аргентина

Аргентина, Буэнос-Айрес, Мунро В1605AXL, Карлос Вильяте №5148

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Нанолек»

127055, г. Москва, ул. Бутырский вал, дом 68/70, стр. 1, этаж 2, пом. I, ком.23-37.

Тел.: +7 (495) 648-26-87

Эл. почта: gmp@nanolek.ru

Менеджер по регистрации
ООО «Нанолек»



А.Б. Тарадаев