

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ритуксара, 10 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ритуксимаб*.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 10 мг ритуксимаба.

Каждый флакон с 50 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 500 мг ритуксимаба.

*Ритуксимаб – это генно-инженерное химерное моноклональное антитело мыши/человека, представляющее собой гликозилированный иммуноглобулин, включающий мышинные последовательности вариабельной области легкой и тяжелой цепей и последовательности константных областей IgG1 человека. Антитело получено с использованием суспензии клеточной культуры млекопитающих (яичник китайского хомячка) и очищено с помощью аффинной и ионообменной хроматографии, включая процедуры инактивации и удаления специфических вирусов.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ритуксара показан к применению по следующим показаниям:

Неходжкинская лимфома

- Рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная лимфома у взрослых;
- Фолликулярная лимфома III–IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченых взрослых;
- Фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию у взрослых;
- CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома в комбинации с химиотерапией по схеме циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон (CHOP) у взрослых.

Хронический лимфолейкоз

- Хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией у взрослых, ранее не получавших стандартную терапию;
- Рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией у взрослых.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Ритуксара должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом.

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

Премедикация и профилактические препараты

Все показания

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

Неходжкинская лимфома и хронический лимфолейкоз

У взрослых с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом если препарат Ритуксара применяется не в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикостероиды (ГКС), то в состав премедикации также входят ГКС.

Пациенты с хроническим лимфолейкозом с целью снижения риска возникновения синдрома лизиса опухоли рекомендуется профилактическое обеспечение адекватной гидратации и введение урикостатилов 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 с содержанием лимфоцитов $> 25 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется внутривенное (в/в) введение преднизона/преднизолона в дозе 100 мг непосредственно перед введением препарата Ритуксара.

Режим дозирования

Коррекция дозы в ходе терапии

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

Неходжкинская лимфома

Фолликулярная лимфома у взрослых пациентов

- Комбинированная терапия

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

Препарат Ритуксара следует вводить в день 1 каждого цикла химиотерапии после в/в введения ГКС в качестве компонента терапии при необходимости.

- Поддерживающая терапия

1. Ранее нелеченные пациенты с фолликулярной лимфомой

Для поддерживающей терапии у пациентов с ранее нелеченной фолликулярной лимфомой, ответивших на индукционную терапию, рекомендуемая доза препарата Ритуксара 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).

2. Пациенты с рецидивирующей/химиоустойчивой фолликулярной лимфомой

Для поддерживающей терапии у пациентов с рецидивирующей/химиоустойчивой фолликулярной лимфомой, ответивших на индукционную терапию, рекомендуемая доза препарата Ритуксара 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 у пациентов 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 препарата Ритуксара в рамках индукционной монотерапии составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела в виде в/в инфузии 1 раз в неделю, в течение 4 недель.

При повторном лечении препаратом Ритуксара 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 инфузии 1 раз в неделю, в течение 4 недель (см. раздел 5.1).

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома у взрослых пациентов

Препарат Ритуксара следует применять в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР.

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

Хронический лимфолейкоз

В комбинации с химиотерапией (у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию и при рецидивирующем/химиоустойчивом лимфолейкозе) рекомендуемая доза препарата Ритуксара 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 препарата Ритуксара.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Ритуксара у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Ритуксара вводят только в/в капельно, через отдельный катетер. Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя!

Препарат Ритуксара в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» не предназначен для подкожного введения.

Перед применением препарата Ритуксара следует внимательно ознакомиться с листком-вкладышем и этикеткой и убедиться, что лекарственная форма препарата («концентрат для приготовления раствора для инфузий» или «раствор для подкожного введения») и дозировка соответствуют назначенным пациенту.

Следует тщательно наблюдать за пациентами с целью выявления первых признаков синдрома высвобождения цитокинов (см. раздел 4.4). 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. Всем пациентам 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 4.8) 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

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ритуксимабу, белкам мыши или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Острые тяжелые инфекционные заболевания (см. раздел 4.4.);
- Выраженный первичный или вторичный иммунодефицит.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Информация, представленная в данной общей характеристике лекарственного препарата, относится только к препарату Ритуксара.

Терапия препаратом Ритуксара должна назначаться онкологом, гематологом или ревматологом. Введение препарата проводится при наличии доступа к набору для оказания экстренной помощи.

Прослеживаемость

Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии. В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата (Ритуксара), номер серии и дозировку.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Сообщалось об очень редких случаях ПМЛ с летальным исходом при пострегистрационном применении ритуксимаба для терапии неходжкинской лимфомы и хронического лимфолейкоза (большинство пациентов получали препарат ритуксимаб в комбинации с химиотерапией или при трансплантации гематopoэтических стволовых клеток).

Пациентов необходимо регулярно контролировать на предмет появления любых новых или усиливающихся неврологических симптомов или признаков, которые могут указывать на ПМЛ.

При подозрении на ПМЛ применение ритуксимаба необходимо приостановить до тех пор, пока диагноз ПМЛ не будет исключен. Лечащий врач должен провести обследование пациента с целью определения взаимосвязи данных симптомов с неврологическими расстройствами и, при ее наличии, оценить возможность взаимосвязи этих симптомов с ПМЛ. В зависимости от клинических показаний следует рассмотреть необходимость консультации невролога.

При наличии сомнений следует рассмотреть возможность дальнейшего обследования, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ), предпочтительно с использованием контрастного вещества, анализ спинномозговой жидкости на ДНК вируса JC (полиомавирус человека 2, вирус Джона Каннингема) и повторные неврологические обследования.

Врач должен быть особо внимателен к симптомам, указывающим на ПМЛ, которые пациент может не заметить (например, когнитивные, неврологические или симптомы, указывающие на нарушения психики). Пациентам также следует рекомендовать сообщить своему партнеру или лицам, осуществляющим уход, о терапии, поскольку они могут заметить симптомы, о которых пациент не подозревает.

Если у пациента развивается ПМЛ, то терапию ритуксимабом необходимо полностью прекратить.

После восстановления иммунной системы у пациентов с иммунодефицитом и ПМЛ наблюдалась стабилизация или улучшение состояния. Неизвестно, может ли раннее выявление ПМЛ и приостановка терапии ритуксимабом привести к аналогичной стабилизации или улучшению состояния.

Нарушения со стороны сердца

У пациентов, получающих терапию ритуксимабом, наблюдались стенокардия, аритмия (трепетание и фибрилляция предсердий), сердечная недостаточность и/или инфаркт миокарда. Таким образом, следует тщательно наблюдать пациентов с заболеваниями сердца и/или после проведенной химиотерапии с кардиотоксическим эффектом в анамнезе (см. пункт «ИР» ниже).

Инфекции

Исходя из механизма действия ритуксимаба и знаний о том, что В-клетки играют важную роль в поддержании нормального иммунного ответа, у пациентов после терапии ритуксимабом риск инфекций повышен (см. раздел 5.1). Во время терапии ритуксимабом могут развиваться серьезные инфекции, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). Ритуксимаб не следует назначать пациентам с острыми тяжелыми инфекционными заболеваниями (например, с туберкулезом, сепсисом и оппортунистическими инфекциями – см. раздел 4.3) или пациентам со значительными нарушениями иммунитета (например, при очень низком уровне CD4 или CD8). Врачам следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о применении

ритуксимаба у пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе или состояниями, предрасполагающими к развитию серьезной инфекции, например, гипогаммаглобулинемии (см. раздел 4.8). Рекомендуется перед началом лечения ритуксимабом определять уровень иммуноглобулинов.

У тех пациентов, у которых после терапии ритуксимабом отмечаются признаки и симптомы инфекции, следует немедленно выполнить обследование и провести соответствующее лечение. Перед проведением последующего курса лечения ритуксимабом пациентов следует повторно обследовать для выявления любого потенциального риска инфекций.

Информацию о ПМЛ см. выше.

После применения ритуксимаба сообщалось о случаях энтеровирусного менингоэнцефалита, включая случаи с летальным исходом.

Гепатит В

При применении препарата ритуксимаба у пациентов отмечались случаи реактивации вируса гепатита В (в том числе с летальным исходом). Большинство из этих пациентов также получали цитотоксическую химиотерапию. Ограниченная информация, полученная в рамках одного исследования у пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом, позволяет предположить, что терапия ритуксимабом может также ухудшить течение первичного гепатита В.

Перед назначением ритуксимаба всем пациентам следует пройти скрининг на вирус гепатита В. Минимальный набор тестов для скрининга включает определение статуса HBsAg и HBcAb, в соответствии с местными руководствами могут быть добавлены и другие маркеры. Ритуксимаб не следует применять у пациентов с активным гепатитом В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В (HBsAg или HBcAb) 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 медицинскими стандартами.

Ложноотрицательные результаты серологических тестов

Из-за риска получения ложноотрицательных результатов серологических тестов на инфекции следует рассмотреть альтернативные диагностические инструменты в том случае, если у пациентов наблюдаются симптомы, указывающие на редкое инфекционное заболевание, например, вирус Западного Нила и нейроборрелиоз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Зарегистрированы случаи развития таких тяжелых кожных реакций, как токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с летальным исходом (см. раздел 4.8). В случае развития данных реакций при подозрении на связь с ритуксимабом терапию следует полностью прекратить.

Неходжкинская лимфома и хронический лимфолейкоз

Инфузионные реакции

При применении ритуксимаба наблюдалось развитие инфузионных реакций, которые могут быть обусловлены высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. Синдром высвобождения цитокинов может быть клинически неотличим от острых реакций гиперчувствительности.

Данная группа реакций, включающая в себя синдром высвобождения цитокинов, синдром лизиса опухолей, анафилактические реакции и реакции гиперчувствительности, описана ниже.

В период пострегистрационного применения ритуксимаба сообщалось о тяжелых инфузионных реакциях с летальным исходом, которые развивались в пределах 30 минут – 2 часов после начала первой в/в инфузии ритуксимаба. Данные реакции характеризовались явлениями со стороны легких и, в ряде случаев, помимо лихорадки, озноба, дрожи, артериальной гипотензии, крапивницы, ангионевротического отека и других симптомов включали быстрый лизис опухоли и признаки синдрома лизиса опухоли (см. раздел 4.8).

Тяжелый синдром высвобождения цитокинов помимо лихорадки, озноба, дрожи, крапивницы и ангионевротического отека, характеризуется тяжелой одышкой, часто сопровождающейся бронхоспазмом и гипоксией. Данный синдром может сопровождаться рядом признаков синдрома лизиса опухоли, такими как гиперурикемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, острая почечная недостаточность, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), и может приводить к острой дыхательной недостаточности и летальному исходу. Острая дыхательная недостаточность может сопровождаться такими явлениями, как образование интерстициальных инфильтратов в легких или отеком легких, определяемых при рентгенографии органов грудной клетки. Синдром часто проявляется в течение 1 или 2 часов после начала первой инфузии. У пациентов с дыхательной недостаточностью в анамнезе или опухолевой инфильтрацией легких может быть повышен риск развития неблагоприятного исхода; при лечении таких пациентов следует соблюдать повышенную осторожность. При развитии тяжелого синдрома высвобождения цитокинов следует немедленно прервать инфузию (см. раздел 4.2) и провести интенсивную симптоматическую терапию. Поскольку первоначальное улучшение клинической симптоматики может смениться ухудшением, пациентов следует тщательно наблюдать вплоть до разрешения или исключения синдрома лизиса опухоли или инфильтрации легких. Продолжение лечения пациентов после полного разрешения признаков и симптомов в редких случаях приводило к повторному возникновению тяжелого синдрома высвобождения цитокинов.

Следует соблюдать крайнюю осторожность при лечении пациентов с высокой опухолевой нагрузкой или с большим числом циркулирующих злокачественных клеток ($\geq 25 \times 10^9/\text{л}$), например, у пациентов с хроническим лимфолейкозом, у которых риск чрезвычайно тяжелого синдрома высвобождения цитокинов может быть особенно высок. Первую инфузию препарата таким пациентам следует проводить под тщательным наблюдением. Следует рассмотреть возможность введения первой инфузии с меньшей скоростью или разделить дозу препарата на 2 дня во время первого цикла терапии и в каждые последующие циклы, если число лимфоцитов сохраняется $> 25 \times 10^9/\text{л}$.

Инфузионные реакции всех типов наблюдались у 77% пациентов, получавших терапию ритуксимабом (в том числе синдром высвобождения цитокинов, сопровождавшийся артериальной гипотензией и бронхоспазмом у 10% пациентов) – см. раздел 4.8. Эти симптомы обычно были обратимыми при прерывании инфузии ритуксимаба и применении антипиретика, антигистаминного препарата и, в ряде случаев, кислорода, в/в введения физиологического раствора или бронходилататоров и, при необходимости, ГКС. Информацию о тяжелых реакциях синдрома высвобождения цитокинов см. выше.

При в/в введении белковых препаратов описаны случаи развития анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности. В отличие от синдрома высвобождения цитокинов, истинные реакции гиперчувствительности обычно развиваются в течение нескольких минут после начала инфузии. Во время введения ритуксимаба должны быть доступны лекарственные средства для купирования реакций гиперчувствительности, например, эпинефрин (адреналин), антигистаминные препараты и ГКС для немедленного применения в случае развития аллергических реакций. Клинические проявления анафилаксии могут быть сходными с клиническими проявлениями синдрома высвобождения цитокинов (описано выше). Реакции, обусловленные гиперчувствительностью, отмечались реже, чем реакции, обусловленные высвобождением цитокинов.

К другим реакциям, отмечавшимся в отдельных случаях, относились инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, отек легких и острая обратимая тромбоцитопения.

Из-за возможности развития артериальной гипотензии при введении ритуксимаба следует рассмотреть вопрос об отмене антигипертензивных лекарственных средств не менее чем за 12 часов до инфузии ритуксимаба.

Нарушения со стороны крови

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

В ходе лечения необходимо регулярно проводить общий анализ крови, включая подсчет числа нейтрофилов и тромбоцитов.

Иммунизация

Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения ритуксимабом у пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться. В нерандомизированном исследовании у пациентов с рецидивирующей неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности, получавших монотерапию ритуксимабом, наблюдалось снижение частоты ответа на введение столбнячного анатоксина (16% против 81%) и КНЛ-неоантигена (КНЛ-гемоцианин моллюска фиссурелии) (4% против 69%, критерий оценки – более чем 2-кратное повышение титра антител) по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев, соответственно. У пациентов с хроническим лимфолейкозом предположительно ожидаются сопоставимые результаты, учитывая сходство заболеваний, но этот вопрос не изучался в рамках клинических исследований.

Средняя величина титра антител к набору антигенов (*Streptococcus pneumoniae*, грипп А, паротит, краснуха, ветряная оспа) не изменялась, как минимум, в течение 6 месяцев после терапии ритуксимабом.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 263,2 мг натрия на флакон объемом 50 мл. Это эквивалентно 13,2% от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные о лекарственных взаимодействиях ритуксимаба ограничены. У пациентов с хроническим лимфолейкозом одновременное применение ритуксимаба не влияло на фармакокинетику флударабина и циклофосфида. Также не отмечалось явного влияния флударабина или циклофосфида на фармакокинетику ритуксимаба.

При назначении с другими моноклональными антителами с диагностической или лечебной целью у пациентов, имеющих антитела против белков мыши или антитела к лекарственному препарату, могут развиваться аллергические реакции или реакции гиперчувствительности.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Принимая во внимание длительность выведения ритуксимаба у пациентов с истощением пула В-клеток, женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения и в течение 12 месяцев после окончания лечения.

Беременность

Иммуноглобулины G (IgG) способны проникать через плацентарный барьер.

Уровень В-клеток у новорожденных при назначении ритуксимаба женщинам во время беременности в клинических исследованиях не изучался. Адекватные и хорошо изученные данные исследований у беременных женщин отсутствуют, однако у некоторых новорожденных, матери которых получали ритуксимаб во время беременности, наблюдались временное истощение пула В-клеток и лимфоцитопения. Схожие эффекты наблюдались в исследованиях у животных (см. раздел 5.3). В связи с этим препарат Ритуксара не следует назначать беременным женщинам, за исключением случаев, когда возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода..

Лактация

Ограниченные данные о выделении ритуксимаба с грудным молоком свидетельствуют об очень низких концентрациях ритуксимаба в грудном молоке (относительная детская доза менее 0,4%). Несколько случаев последующего наблюдения за младенцами, которые находились на грудном вскармливании, описывают нормальный рост и развитие детей до 2 лет. Однако грудное вскармливание не рекомендуется в период терапии препаратом Ритуксара и оптимально в течение 6 месяцев после завершения терапии, поскольку данные ограничены, и долгосрочные результаты воздействия на детей, находящихся на грудном вскармливании, остаются неизвестными..

Фертильность

Исследования у животных не выявили повреждающего воздействия ритуксимаба на репродуктивные органы.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Ниже представлен опыт применения ритуксимаба при терапии неходжкинской лимфомы и хронического лимфолейкоза у взрослых пациентов.

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 нежелательными реакциями (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 4.4);
- инфекции (см. раздел 4.4);
- явления со стороны сердечно-сосудистой системы (см. раздел 4.4).

Сообщалось о других серьезных нежелательных лекарственных реакциях, включая реактивацию вируса гепатита В и ПМЛ (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Данные по частоте возникновения НР, отмеченных при применении ритуксимаба в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией, обобщены в таблице 1.

Частоту возникновения НР классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ):

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $<1/1000$);

очень редко ($<1/10\,000$),

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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 поддавалась оценке, указано «частота неизвестна», см. сноски.

Таблица 1. 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
Инфекции и инвазии	бактериальные инфекции, вирусные инфекции, +бронхит	сепсис, +пневмония, +инфекции, сопровождающиеся повышением температур		серьезные вирусные инфекции ² , пневмоцистная пневмония	ПМЛ	энтеровирусный менингоэнцефалит ^{2,3}

		ы тела, +опоясываю щий герпес, +инфекции дыхательны х путей, грибковые инфекции, инфекции неизвестно й этиологии, +острый бронхит, +синусит, гепатит В ¹				
Нарушени я со стороны крови и лимфатиче ской системы	нейтропении, лейкопения, +фебрильн ая нейтропении, +тромбоцит опения	анемия, +панцитопе ния, +гранулоци топения	нарушения свертываем ости крови, апластическ ая анемия, гемолитиче ская анемия, лимфадено патия		транзиторн ое повышен ие сывороточн ых уровней IgM ⁴	отсроченна я нейтропении ⁴
Нарушени я со стороны иммунной системы	инфузионн ые реакции ⁴ , ангионевро тический отек	гиперчувст вительность		анафилакти я	синдром лизиса опухоли, синдром высвобожде ния цитокинов ⁵ , сывороточн ая болезнь	связанная с инфузией острая обратимая тромбоцитопения ⁵
Нарушени я метаболиз ма и питания		гиперглике мия, снижение массы тела, перифериче ский отек, отек лица, повышение активности ЛДГ, гипокальци емия				
Психическ ие нарушения			депрессия, нервозность			
Нарушени я со стороны		парестезия, гипестезия, возбуждени е,	дисгевзия		перифериче ская нейропатия, паралич	невропатия черепно- мозговых нервов,

нервной системы		бессонница, вазодилатация, головокружение, тревога			лицевого нерва ⁶	потеря других видов чувствительности ⁶
Нарушения со стороны органа зрения		нарушение слезоотделения, конъюнктивит			потеря зрения ⁶	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		шум в ушах, боль в ушах				потеря слуха ⁶
Нарушения со стороны сердца		⁺ инфаркт миокарда ^{5,7} , аритмия, ⁺ мерцательная аритмия, тахикардия, ⁺ нарушение со стороны сердца	⁺ недостаточность левого желудочка, ⁺ наджелудочковая тахикардия, ⁺ желудочковая тахикардия, ⁺ стенокардия, ⁺ ишемия миокарда, брадикардия	тяжелые нарушения со стороны сердца ^{5,7}	сердечная недостаточность ^{5,7}	
Нарушения со стороны сосудов		артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия			васкулит (преимущественно кожный), лейкоцитокластический васкулит	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		бронхоспазм ⁵ , респираторные заболевания, боль в грудной клетке, одышка, усиление кашля, ринит	бронхиальная астма, облитерирующий бронхолит, нарушение функции легких, гипоксия	интерстициальная болезнь легких ⁸	дыхательная недостаточность ⁵	инфильтрация легких

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота	рвота, диарея, боль в животе, дисфагия, стоматит, запор, диспепсия, анорексия, першение в горле	увеличение живота		перфорация желудочно-кишечного тракта ⁸	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	зуд, сыпь, ⁺ алопеция	крапивница, потливость, повышенное потоотделение ночью, ⁺ заболевание со стороны кожи			тяжелые буллезные реакции, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) ⁸	
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		мышечный гипертонус, миалгия, артралгия, боль в спине, боль в области шеи, боль				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					почечная недостаточность ⁵	
Общие нарушения и реакции в месте введения	лихорадка, озноб, астения, головная боль	боль в очагах опухолей, приливы, слабость, гриппоподобный синдром, ⁺ утомляемость, ⁺ озноб, ⁺ полиорганная недостаточность ⁵	боль в месте инъекции			
Лабораторные и	снижение концентрац					

инструментальные данные	или 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 пункт «Инфекции» ниже. ³ Отмечались в ходе пострегистрационного наблюдения ⁴ См. также пункт «Нарушения со стороны крови и лимфатической системы» ниже. ⁵ См. также пункт «Инфузионные реакции» ниже. В редких случаях отмечали летальные исходы. ⁶ Признаки и симптомы невропатии черепно-мозговых нервов. Возникали в разное время вплоть до нескольких месяцев после завершения терапии ритуксимабом. ⁷ Наблюдались в основном у пациентов с предшествующим заболеванием сердца и/или с кардиотоксичной химиотерапией; были преимущественно ассоциированы с инфузионными реакциями. ⁸ Включая случаи с летальным исходом.						

Следующие термины отмечали как НР 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 инфузионных реакций. Они наблюдались преимущественно во время первой инфузии, обычно в первый или второй час от 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, артериальную гипертензию, артериальную гипотензию, одышку, диспепсию, астению и признаки синдрома лизиса опухоли. Тяжелые инфузионные реакции (такие как бронхоспазм, артериальная гипотензия) 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 инфузионных реакций существенно уменьшалась при последующих инфузиях препарата и составляла <1% к восьмому циклу терапии, содержащей ритуксимаб.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

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 (ПМЛ), энтеровирусом (менингоэнцефалит) и вирусом гепатита С (см. раздел 4.4). В клинических исследованиях зарегистрированы случаи ПМЛ 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 общей характеристикой лекарственного препарата, у пациентов с ранее диагностированной саркомой Капоши наблюдалось прогрессирование саркомы (большинство пациентов были ВИЧ-положительными).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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: лейкопении 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 нелеченых 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 $1 \times 10^9/\text{л}$ с 24 по 42 день после введения последней дозы) или более поздними сроками манифестации (уровень нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ 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 отсроченной нейтропении, развившихся более чем через четыре недели после последней инфузии ритуксимаба. В исследовании первой линии терапии хронического лимфолейкоза у пациентов с заболеванием в стадии С 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.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены у 18,8% пациентов в ходе клинических исследований монотерапии ритуксимабом. Наиболее часто встречаются артериальная гипотензия и гипертензия. 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 НР 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, органов грудной клетки и средостения

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, артериальная гипертензия, 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.

Прочие особые популяции

Монотерапия ритуксимабом

Пожилой возраст (65 лет и старше)

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

Комбинированная терапия ритуксимабом

Пожилой возраст (65 лет и старше)

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях опыт применения ритуксимаба 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 пострегистрационном периоде зарегистрировано пять случаев передозировки ритуксимабом. В трех случаях не было зарегистрировано нежелательных явлений. Двумя зарегистрированными нежелательными явлениями были гриппоподобные симптомы при

применении дозы ритуксимаба 1,8 г и дыхательная недостаточность с летальным исходом при приеме дозы ритуксимаба 2 г.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы CD20 (кластеры дифференцировки 20).

Код АТХ: L01FA01

Механизм действия

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

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

Фармакодинамические эффекты

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

Антихимерные антитела выявлены у 1,1% обследованных пациентов с неходжкинской лимфомой. Антимышинные антитела у обследованных пациентов не выявлены. При проведении клинического исследования препарата Ритуксара в группе исследуемого препарата антитела к ритуксимабу были выявлены у 1 пациента из 127 с диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

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.

5.2 Фармакокинетические свойства

Неходжкинская лимфома у взрослых пациентов

По данным популяционного фармакокинетического анализа у 298 пациентов с неходжкинской лимфомой при однократном или многократном введении ритуксимаба в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР неспецифический клиренс (CL_1), специфический клиренс (CL_2) (вероятно, связанные с В-клетками или опухолевой нагрузкой) и центральный объем распределения в плазме (V_1) составляют 0,14 л/сутки, 0,59 л/сутки и 2,7 л соответственно. Расчетная медиана конечного периода полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 22 дня (диапазон 6,1–52 дня). Исходный уровень CD19-положительных клеток и размер опухолевого очага влияет на CL_2 ритуксимаба, вводимого внутривенно в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель (на основании данных, полученных у 161 пациента). 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 СНОР и составляют 27,1 % и 19,0 % соответственно. Возраст, пол, расовая принадлежность, общее состояние по шкале ВОЗ не влияют на фармакокинетику ритуксимаба. Таким образом, коррекция дозы ритуксимаба в зависимости от вышеперечисленных факторов значимо не влияет на фармакокинетическую вариабельность.

Ритуксимаб в дозе 375 мг/м² вводили в виде в/в инфузии с недельными интервалами (всего 4 дозы) 203 пациентам с неходжкинской лимфомой, ранее не получавшим лечение ритуксимабом. Среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) после четвертой инфузии составляло 486 мкг/мл (диапазон от 77,5 до 996,6 мкг/мл). Наблюдалась отрицательная корреляция между максимальными и минимальными уровнями ритуксимаба в сыворотке крови и исходными значениями числа циркулирующих CD19-положительных В-клеток и показателями бремени заболевания. Медианы уровней в сыворотке крови в равновесном состоянии были выше у пациентов с ответом на терапию по сравнению с пациентами без ответа. Уровни в сыворотке крови были выше у пациентов с подтипами В, С и D по Международной рабочей классификации (International Working Formulation, IWF) по сравнению с пациентами с подтипом А. Следы ритуксимаба обнаруживались в сыворотке крови пациентов в течение 3–6 месяцев после последнего введения препарата.

Ритуксимаб в дозе 375 мг/м² вводили в виде в/в инфузии с недельными интервалами (всего 8 дозы) 37 пациентам с неходжкинской лимфомой. Среднее значение C_{max} увеличивалось с каждой последующей инфузией, варьируясь от среднего значения 243 мкг/мл (диапазон 16–582 мкг/мл) после первой инфузии до 550 мкг/мл (диапазон 171–1177 мкг/мл) после восьмой инфузии.

Фармакокинетический профиль ритуксимаба при проведении 6 инфузий в дозе 375 мг/м² в комбинации с 6 циклами химиотерапии СНОР был сопоставим с таковым при монотерапии ритуксимаба для в/в введения.

Хронический лимфолейкоз

Ритуксимаб вводили пациентам с хроническим лимфолейкозом в виде в/в инфузии в дозе 375 мг/м² в первом цикле с повышением дозы до 500 мг/м² в каждом цикле (5 доз) в сочетании с флударабином и циклофосфамидом. После пятой инфузии в дозе 500 мг/м² среднее значение C_{max} (n=15) составляло 408 мкг/мл (диапазон 97–764 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 ритуксимаба не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Фармакокинетические данные у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия цитрата дигидрат

Натрия хлорид

Полисорбат 80 (твин 80)

Хлористоводородная кислота или натрия гидроксид (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

Так как препарат Ритуксара не содержит консервантов, с точки зрения микробиологической чистоты приготовленный раствор для инфузии необходимо использовать немедленно. В случаях, когда раствор не был использован сразу после приготовления, за время и условия хранения отвечает медицинский специалист, готовивший раствор. Приготовленный 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 °C, если приготовление раствора для инфузий происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 50,0 мл препарата во флаконах вместимостью 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 темно-синего цвета.

По 1 флакону вместимостью 50 мл в прозрачном пластиковом блистере. По 1 пластиковому блистеру вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Правила приготовления раствора

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Следует использовать стерильную иглу и шприц для приготовления раствора для инфузий препарата Ритуксара.

Необходимое количество препарата 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.

Перед применением препарата Ритуксара следует внимательно ознакомиться с листком-вкладышем и этикеткой и убедиться, что лекарственная форма препарата и дозировка соответствуют назначенным пациенту.

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

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Нанолек» (ООО «Нанолек»)

123112, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Пресненский, ул. Тестовская, д. 10, помещ. 1/16

Тел.: +7 (495) 648–26–87

Электронная почта: info@nanolek.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Нанолек» (ООО «Нанолек»)

123112, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Пресненский, ул. Тестовская, д. 10, помещ. 1/16

Тел.: +7 (495) 648–26–87

Электронная почта: info@nanolek.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Ритуксара доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.