

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
30.05.2019 № 1211
Ресстраційне посвідчення
№ UA/17421/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
04.08.2022 № 1404

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
РИКСАТОН
(RIXATHON)

Склад:

діюча речовина: ритуксимаб;

1 мл препарату містить 10 мг ритуксимабу;

1 флакон (10 мл) містить 100 мг ритуксимабу;

1 флакон (50 мл) містить 500 мг ритуксимабу;

допоміжні речовини: натрію цитрат, натрію хлорид, полісорбат 80, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний або злегка жовтуватий розчин.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Риксатон є біосиміляром. Детальну інформацію можна знайти на веб-сайті Європейської Медичної Агенції <http://www.ema.europa.eu>.

Ритуксимаб – це генно-інженерні химеричні моноклональні антитіла миші/людини, які є глікозильованим імуноглобуліном із послідовностями з постійного домена IgG1 людини і легких і важких ланцюгів змінних доменів миші. Антитіла виробляються культурою суспензії клітин ссавців (яєчниками китайського хом'яка) і очищаються за допомогою афінної хроматографії й іонообміну із застосуванням особливих процедур інактивації і видалення вірусів.

Ритуксимаб специфічно зв'язується з трансмембранним антигеном CD20, неглікозильованим фосфопротеїном, розташованим на пре-В-лімфоцитах і зрілих лімфоцитах. Цей антиген експресується більш ніж у 95 % усіх В-клітин неходжкінських лімфом.

CD20 розташований на нормальних і злоякісних В-клітинах, але відсутній на стовбурових гемопоетичних клітинах, про-В-клітинах, здорових плазматичних клітинах та здорових клітинах інших тканин. Після зв'язування з антитілом CD20 не інтерналізується і не видаляється із клітинної мембрани в навколишнє середовище. CD20 не циркулює в плазмі у вигляді вільного антигену і тому не конкурує за зв'язування з антитілами.

Домен Fab ритуксимабу зв'язується з антигеном CD20 на В-лімфоцитах, а домен Fc ініціює імунологічні реакції, які викликають лізис В-клітин. Можливі механізми клітинного лізису включають комплементзалежну цитотоксичність (КЗЦ) внаслідок C1q зв'язування і антитілозалежну клітинну цитотоксичність (АЗКЦТ), опосередковану одним або кількома рецепторами Fc γ на поверхні гранулоцитів, макрофагів та НК-клітин. Також було продемонстровано, що зв'язування ритуксимабу з антигеном CD20 на В-лімфоцитах індукує загибель клітин внаслідок апоптозу.

Число В-клітин у периферичній крові після першого введення препарату знижується до рівня нижче норми. У пацієнтів, яких лікували з приводу злоякісних захворювань крові, через 6 місяців кількість В-клітин починає відновлюватися, повертаючись до норми протягом 12 місяців після завершення терапії, однак в деяких пацієнтів тривалість періоду відновлення кількості В-клітин може бути довша (в середньому 23 місяці після індукційної терапії). У пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом або мікроскопічним поліангіїтом число периферичних В-клітин у крові зменшилося до <10 клітин/мкл після двох інфузій ритуксимабу у дозі 375 мг/м² з частотою введення один раз на тиждень і залишалось на цьому рівні у більшості пацієнтів до 6 місяців. У більшості пацієнтів (81 %) спостерігалися ознаки відновлення числа В-клітин, при цьому до 12-го місяця число В-клітин >10 клітин/мкл, до 18-го місяця – до 87 %.

Фармакокінетика.

Неходжкінська лімфома

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу у 298 пацієнтів з неходжкінською лімфомою при одноразовому або багаторазовому введенні ритуксимабу у вигляді монотерапії або в комбінації з хіміотерапією за схемою лікування СНОР (циклофосамід, доксорубіцин, вінкрисдин, преднізолон) (دوزи ритуксимабу становили від 100 до 500 мг/м²) неспецифічний кліренс (CL₁), специфічний кліренс (CL₂) (вірогідно, пов'язані з В-клітинами або пухлинним навантаженням) і центральний об'єм розподілу (V₁) становили 0,14 л/добу, 0,59 л/добу та 2,71 л відповідно. Медіана термінального періоду напіввиведення ритуксимабу становила 22 дні (від 6,1 до 52 днів). Початковий рівень CD19-позитивних клітин та розмір пухлинного вогнища впливають на CL₂ ритуксимабу у дозі 375 мг/м² внутрішньовенно один раз на тиждень протягом 4 тижнів (за даними щодо 161 пацієнта). Показник CL₂ був вищим у пацієнтів з більш високим рівнем CD19-позитивних клітин або більшим розміром пухлинного вогнища. Однак індивідуальна варіабельність CL₂ зберігається і після корекції розміру пухлинного вогнища і рівня CD19-позитивних клітин. Відносно невеликі зміни показника V₁ залежать від величини площі поверхні тіла і від хіміотерапії за схемою СНОР. Така варіабельність V₁ (27,1% та 19,0%) за рахунок коливання площі поверхні тіла (1,53–2,32 м²) та одночасної терапії за схемою лікування СНОР відповідно була відносно незначною. Впливу віку, статі та загального стану за ВООЗ на фармакокінетику ритуксимабу не відзначалось. Немає підстав очікувати істотного зменшення фармакокінетичних показників ритуксимабу в результаті корекції його дози з урахуванням будь-якої із досліджених коваріат.

Ритуксимаб, введений у вигляді внутрішньовенної інфузії в дозі 375 мг/м² з тижневими інтервалами (загалом 4 дози) 203 пацієнтам з неходжкінською лімфою, які раніше не отримували ритуксимаб, зумовлював середню C_{max} після четвертої інфузії, що складала 486 мкг/мл (діапазон від 77,5 до 996,6 мкг/мл). Ритуксимаб був виявлений у сироватці крові пацієнтів через 3-6 місяців після завершення останнього курсу лікування.

При введенні ритуксимабу в дозі 375 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії з тижневими інтервалами (загалом 8 доз) 37 пацієнтам з неходжкінською лімфою середня C_{max} зростала із кожною наступною інфузією, змінюючись із середнього значення 243 мкг/мл (діапазон від 16 до 582 мкг/мл) після першої інфузії до 550 мкг/мл (діапазон від 171 до 1177 мкг/мл) після восьмої інфузії.

Фармакокінетичний профіль ритуксимабу (6 інфузій по 375 мг/м²) у комбінації з 6 циклами хіміотерапії СНОР був практично таким же, як і при монотерапії.

Діти з ДВВКЛ/ЛБ/ВГЛ/БПЛ

У клінічному дослідженні, яке вивчало дітей з ДВВКЛ/ЛБ/ВГЛ/БПЛ, фармакокінетику досліджували у підгрупі з 35 пацієнтів віком від 3 років. Фармакокінетика була порівняною між двома віковими групами (e3 до < 12 років проти e12 до < 18 років). Після двох внутрішньовенних інфузій ритуксимабу 375 мг/м² у кожному з двох індукційних курсів (цикли 1 та 2) з наступною внутрішньовенною інфузією ритуксимабу 375 мг/м² у кожному з курсів консолідації (цикли 3 та 4) максимальна концентрація спостерігалася після четвертої інфузії (цикл 2) із середнім геометричним значенням 347 мкг/мл, з наступним поступовим зниженням середнього геометричного максимальної концентрації (цикл 4: 247 мкг/мл). В такому режимі дозування мінімальні рівні були стаціонарними (геометричні середні: 41,8 мкг/мл (цикл перед дозою 2; після 1 циклу), 67,7 мкг/мл (цикл перед дозою 3, після 2 циклів) і 58,5 мкг/мл (цикл перед дозою 4, після 3 циклів). Середній період напіввиведення у пацієнтів віком від 3 років становив 26 днів.

Фармакокінетичні характеристики ритуксимабу у дітей з ДВВКЛ/ЛБ/ВГЛ/БПЛ були подібними до тих, що спостерігались у дорослих пацієнтів з НХЛ.

Немає фармакокінетичних даних у віковій групі від ≥ 6 місяців до < 3 років, однак прогноз популяційного фармакокінетичного аналізу даних вказує на порівнянну системну експозицію (площа під кривою «концентрація/час» – AUC, C_{min}) у цій віковій групі порівняно з групою пацієнтів віком ≥ 3 років (таблиця 1). Менший вихідний рівень розміру пухлини пов'язаний з більш високою експозицією внаслідок меншого кліренсу, що залежить від часу, однак системна експозиція, на яку впливають різні розміри пухлин, залишається в діапазоні експозиції, яка була ефективною та мала прийнятний профіль безпеки.

Таблиця 1. Прогнозовані фармакокінетичні параметри при дотриманні режиму дозування ритуксимабу у дітей з ДВВКЛ/ЛБ/ВГЛ/БПЛ

Вікова група	від ≥ 6 місяців до < 3 років	від ≥ 3 років до < 12 років	від ≥ 12 років до < 18 років
C _{min} (МКГ/МЛ)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
AUC _{1-4 цикли} (МКГ·день/МЛ)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Результати представлені як медіана (min-max); C_{min} – цикл перед дозою 4.

Хронічний лімфолейкоз

Ритуксимаб застосовували у вигляді внутрішньовенної інфузії: перша доза циклу 375 мг/м² була підвищена до 500 мг/м² кожного циклу з 5 доз у комбінації з флударабіном і циклофосамідом при хронічному лімфолейкозі. Середня максимальна концентрація (C_{max}) (N=15) після п'ятої інфузії ритуксимабу у дозі 500 мг/м² становила 408 мкг/мл (діапазон 97-764 мкг/мл), середній термінальний період напіввиведення – 32 дні (від 14 до 62 днів).

Гранулематоз з поліангіїтом і мікроскопічний поліангіїт

Дорослі

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних 97 пацієнтів із гранулематозом з поліангіїтом та мікроскопічним поліангіїтом, які одержали 4 дози ритуксимабу по 375 мг/м² щотижнево, встановив, що середній термінальний період напіввиведення становив 23 дні (діапазон 9–49 днів). Середній кліренс ритуксимабу та об'єм розподілу становили 0,313 л/добу (діапазон 0,116–0,726 л/добу) та 4,50 л (діапазон 2,25–7,39 л) відповідно. Максимальна концентрація протягом перших 180 днів (C_{max}), мінімальна концентрація на 180-й день (C₁₈₀) та кумулятивна площа під кривою «концентрація/час» протягом 180 днів (AUC₁₈₀) становили (медіана [діапазон]) 372,6 (252,3-533,5) мкг/мл, 2,1 (0-29,3) мкг/мл та 10302 (3653-21874) мкг/мл·днів відповідно.

Діти

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних 25 дітей (віком 6-17 років) із ГПА та МПА, які отримували чотири дози по 375 мг/м² ритуксимабу один раз на тиждень, середній кінцевий період напіввиведення становив 22 дні (діапазон: від 11 до 42 днів). Середній кліренс ритуксимабу та об'єм розподілу становили 0,221 л/добу (діапазон від 0,0996 до 0,381 л/добу) та 2,27 л (діапазон від 1,43 до 3,17 л) відповідно. Максимальна концентрація протягом перших 180 днів (C_{max}), мінімальна концентрація на 180-й день (C₁₈₀) та кумулятивна площа під кривою «концентрація/час» протягом 180 днів (AUC₁₈₀) становили (медіана [діапазон]) 382,8 (270,6-513,6) мкг/мл, 0,9 (0-17,7) мкг/мл та 9787 (4838-20446) мкг/мл·добу відповідно. Фармакокінетичні параметри ритуксимабу у пацієнтів дитячого віку із ГПА або МПА були подібними до таких показників у дорослих із ГПА або МПА, враховуючи вплив площі поверхні тіла на параметри кліренсу та об'єму розподілу.

Вульгарна пухирчатка

Фармакокінетичні параметри у дорослих пацієнтів з вульгарною пухирчаткою, які отримували ритуксимаб 1000 мг у дні 1, 15, 168 та 182, зведені в таблицю 2.

Таблиця 2. Популяційні фармакокінетичні параметри у дорослих пацієнтів з вульгарною пухирчаткою, отримані в ВП-дослідженні-2

Параметр	Інфузійний цикл	
	1-й цикл по 1000 мг День 1 і День 15 N = 67	2-й цикл по 1000 мг День 168 та День 182 N = 67
Період напіввиведення (дні)	21,0	26,5
Медіана (діапазон)	(9,3-36,2)	(16,4-42,8)
Кліренс (л/день)	391	247
Середній (діапазон)	(159-1510)	(128-454)
Центральний об'єм розподілу (л)	3,52	3,52
Середній (діапазон)	(2,48-5,22)	(2,48-5,22)

Після перших двох введень ритуксимабу (на 1 і 15 день, що відповідає циклу 1), фармакокінетичні параметри ритуксимабу у пацієнтів з вульгарною пухирчаткою були подібними до таких у пацієнтів з ГПА/МПА. Після двох останніх введень (на 168 і 182 день, що відповідає циклу 2) кліренс ритуксимабу зменшився, тоді як центральний об'єм розподілу залишався незмінним.

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

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

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

*Риксатон показаний для дорослих у таких випадках:
Неходжкінські лімфому (НХЛ)*

Лікування у дорослих раніше нелікованої фолікулярної лімфоми III–IV стадії в комбінації з хіміотерапією.

Підтримуюча терапія фолікулярних лімфом після отримання відповіді на індукційну терапію.

Монотерапія пацієнтів з фолікулярними лімфомами III–IV стадії, які є резистентними до хіміотерапії або знаходяться у стадії другого або подальших рецидивів після хіміотерапії.

Лікування CD20-позитивної дифузної В-великоклітинної неходжкінської лімфоми у комбінації з хіміотерапією за схемою СНОР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин, преднізолон).

Лікування дітей (віком від ≥ 6 місяців до < 18 років) з раніше нелікованою CD20-позитивною дифузною великою В-клітинною лімфомою пізньої стадії (ДВВКЛ), лімфомою Беркітта (ЛБ)/лейкозом Беркітта (зрілим В-клітинним гострим лейкозом) (ВГЛ) або Беркітт-подібною лімфомою (БПЛ) у комбінації з хіміотерапією.

Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ)

Лікування раніше нелікованого і рецидивуючого/рефрактерного хронічного лімфолейкозу у комбінації з хіміотерапією. Існують лише обмежені дані щодо ефективності та безпеки застосування пацієнтам, яких раніше лікували моноклональними антитілами, включаючи ритуксимаб, або пацієнтам, рефрактерним до попереднього лікування ритуксимабом плюс хіміотерапія.

Гранулематоз з поліангіїтом і мікроскопічний поліангіїт

Лікування тяжких форм активного гранулематозу з поліангіїтом (гранулематоз Вегенера) (ГПА) і мікроскопічного поліангіїту (МПА) у комбінації з глюкокортикоїдами з метою індукції ремісії у дорослих пацієнтів.

Індукція ремісії у дітей (віком від ≥ 2 до < 18 років) із тяжким активним ГПА та МПА у комбінації з глюкокортикоїдами.

Вульгарна пухирчатка

Ритуксимаб показаний для лікування пацієнтів з помірною або тяжкою вульгарною пухирчаткою.

Ревматоїдний артрит

Лікування тяжкого ревматоїдного артриту (активна форма) у дорослих у комбінації з метотрексатом при неефективності або непереносимості лікування іншими хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами, у тому числі лікування одним чи кількома інгібіторами фактора некрозу пухлини.

При застосуванні у комбінації з метотрексатом Риксатон зменшує швидкість прогресування деструктивних змін у суглобах за рентгенологічними даними та покращує фізичну функцію.

Протипоказання.

Протипоказання для застосування при неходжкінській лімфомі та хронічному лімфолейкозі

Підвищена чутливість до діючої речовини або до мишачих білків чи до будь-якої іншої допоміжної речовини (див. розділ «Склад»).

Активні тяжкі інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).

Виразений імунодефіцит.

Протипоказання для застосування при гранулематозі з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом та вульгарній пухирчатці.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до мишачих білків чи до будь-якої іншої допоміжної речовини (див. розділ «Склад»).

Активні тяжкі інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).

Виражений імунодефіцит.

Тяжка серцева недостатність (IV функціональний клас за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів [NYHA]) або тяжкі декомпенсовані захворювання серця (див. розділ «Особливості застосування» стосовно інших серцево-судинних захворювань).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дані про взаємодії ритуксимабу з іншими лікарськими засобами на цей час обмежені. У пацієнтів з ХЛЛ одночасне застосування з ритуксимабом не впливало на фармакокінетику флударабіну або циклофосфаміду. Також не спостерігалось очевидного впливу флударабіну і циклофосфаміду на фармакокінетику ритуксимабу.

У пацієнтів з титрами людських антимишачих антитіл (ЛАМА) або антитіл до лікарського засобу можуть виникати алергічні реакції або реакції гіперчутливості при введенні інших моноклональних антитіл з метою діагностики або лікування.

Особливості застосування.

Для покращення відстежування біологічних лікарських засобів торгова назва та номер серії введеного препарату повинна бути чітко задокументована (або зазначена) в медичній документації пацієнта.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)

Усім пацієнтам, які приймають препарат Риксатон з приводу грануломатозу з поліангіїтом, мікроскопічного поліангіїту або вульгарної пухирчатки при кожній інфузії необхідно видавати попереджувальні картки для пацієнтів. Попереджувальні картки містять важливу для пацієнтів інформацію з безпеки стосовно можливого ризику розвитку інфекцій, в тому числі прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ).

Після застосування ритуксимабу дуже рідко реєструвалися випадки ПМЛ з летальним наслідком. Пацієнтів необхідно регулярно оглядати щодо будь-яких нових чи посилення існуючих неврологічних симптомів, що можуть свідчити про ПМЛ. При підозрі на ПМЛ слід призупинити лікування до виключення діагнозу ПМЛ. Клініцистам слід обстежувати пацієнта, щоб визначити, чи вказують симптоми на неврологічну дисфункцію, і якщо так – то чи можуть ці симптоми вказувати на ПМЛ. Консультацію невролога слід розглядати як показану з клінічної точки зору.

Якщо є якісь сумніви, слід розглянути можливість призначення додаткового обстеження, включаючи МРТ-сканування (бажано з використанням контрасту), аналіз спинномозкової рідини на ДНК вірусу Джона Канінгема (JC) та повторне неврологічне обстеження.

Від лікаря вимагається особлива увага щодо підозрілих на ПМЛ симптомів, які пацієнт може сам не помітити (наприклад, когнітивні, неврологічні чи психіатричні симптоми). Пацієнтам також слід порадишити повідомити своїх родичів та близьких осіб про лікування, оскільки ті можуть помітити симптоми, на які пацієнт не звернув увагу.

При розвитку ПМЛ лікування препаратом Риксатон необхідно остаточно припинити.

Після відновлення імунної системи у пацієнтів з ПМЛ, які мали ослаблений імунітет, спостерігалася стабілізація або покращення стану. Досі невідомо, чи раннє виявлення ПМЛ

та призупинення терапії ритуксимабом може зумовити таку ж стабілізацію або покращення стану.

Неходжкінські лімфоми і хронічний лімфолейкоз

Інфузійні реакції.

Застосування ритуксимабу асоційоване з інфузійними реакціями, що може бути пов'язано із вивільненням цитокінів та/або інших хімічних медіаторів. Синдром вивільнення цитокінів може клінічно не відрізнятися від гострих реакцій гіперчутливості.

Цей спектр реакцій, серед яких синдром вивільнення цитокінів, синдром лізису пухлини, анафілактичні реакції та реакції гіперчутливості, описаний нижче.

Протягом постмаркетингового періоду були зареєстровані випадки тяжких інфузійних реакцій із летальним наслідком при внутрішньовенному введенні ритуксимабу, які виникали через 30 хвилин – 2 години після початку першої внутрішньовенної інфузії препарату. Вони характеризувалися проявами з боку легень, і в деяких випадках швидкий лізис пухлини та риси синдрому лізису пухлини спостерігалися на додачу до лихоманки, ознобу, закладкості, гіпотензії, кропив'янки, ангіоневротичного набряку та інших симптомів (див. розділ «Побічні реакції»).

Для *тяжкого синдрому вивільнення цитокінів* характерні виражена задишка, яка нерідко супроводжується бронхоспазмом та гіпоксією, додатково до гарячки, ознобу, тремтіння, кропив'янки та ангіоневротичного набряку. Цей синдром може асоціюватися з деякими ознаками *синдрому лізису пухлини*, такими як гіперурикемія, гіперкаліємія, гіпокальціємія, гіперфосфатемія, гостра ниркова недостатність, підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) і також може асоціюватися з гострою дихальною недостатністю і смертю. Гостра дихальна недостатність може супроводжуватися такими явищами, як інтерстиціальна інфільтрація чи набряк легенів, що виявляються за допомогою рентгенографії грудної клітки. Часто синдром проявляється протягом однієї або двох годин після початку першої інфузії. Пацієнти з дихальною недостатністю в анамнезі або з пухлинною інфільтрацією легенів мають вищий ризик несприятливого результату, а тому їх лікування вимагає підвищеної обережності. При розвитку тяжкого синдрому вивільнення цитокінів слід негайно перервати інфузію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») і застосувати інтенсивне симптоматичне лікування. Оскільки після початкового зменшення клінічних симптомів може спостерігатися їх посилення, такі пацієнти потребують ретельного спостереження, доки не буде купіровано або виключено синдром лізису пухлини та легеневу інфільтрацію. Подальше лікування пацієнтів після повного зникнення симптомів рідко призводило до повторного розвитку тяжкого синдрому вивільнення цитокінів.

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

Інфузійні побічні реакції усіх типів спостерігалися у 77 % пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом (включаючи синдром вивільнення цитокінів, що супроводжувався артеріальною гіпотензією і бронхоспазмом у 10 % пацієнтів) (див. розділ «Побічні реакції»). Ці симптоми зазвичай є оборотними при перериванні інфузії ритуксимабу і при

застосуванні жарознижувальних, антигістамінних препаратів, та в окремих випадках – кисню, внутрішньовенного введення фізіологічного розчину або бронходилататорів, а також глюкокортикоїдів, якщо необхідно. Тяжкі реакції описано вище.

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

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

Оскільки під час інфузії ритуксимабу може виникати артеріальна гіпотензія, слід утриматися від прийому гіпотензивних препаратів протягом 12 годин до інфузії препарату Риксатон.

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

Гематологічна токсичність. Хоча ритуксимаб в режимі монотерапії не спричиняє мієлосупресії, необхідно з обережністю призначати препарат хворим з числом нейтрофілів менше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або числом тромбоцитів менше $75 \times 10^9/\text{л}$, оскільки досвід клінічного застосування ритуксимабу таким хворим обмежений. Ритуксимаб застосовували 21 пацієнту, які перенесли аутологічну пересадку кісткового мозку, та пацієнтам інших груп ризику з можливим порушенням функції кісткового мозку, не спричиняючи при цьому явищ мієлотоксичності.

Під час терапії із застосуванням препарату Риксатон необхідно регулярно проводити повний аналіз крові з підрахунком кількості нейтрофілів та тромбоцитів.

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

Лікарям слід бути обережними при розгляді питання щодо застосування препарату Риксатон пацієнтам з рецидивуючими чи хронічними інфекціями в анамнезі або з основними захворюваннями, що можуть посилювати схильність пацієнтів до тяжких інфекцій (див. розділ «Побічні реакції»).

Повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В у осіб, які отримували лікування ритуксимабом, у тому числі випадки блискавичного (фульмінантного) гепатиту з летальним наслідком. Більшість таких пацієнтів також отримували цитотоксичну хіміотерапію. Обмежена інформація з одного дослідження за участю пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ХЛЛ свідчить, що лікування ритуксимабом також може погіршувати наслідки первинної інфекції вірусом гепатиту В. У всіх пацієнтів до початку лікування препаратом Риксатон слід здійснювати скринінговий аналіз на вірус гепатиту В (ВГВ), який має включати як мінімум дослідження на HBsAg і HBcAb, а також може бути

доповнений визначенням інших показників згідно з місцевими рекомендаціями. Препарат Риксатон не слід застосовувати пацієнтам з активним гепатитом В. Пацієнтам з позитивними результатами серологічних досліджень на вірус гепатиту В (HBsAg або HBcAb) перед початком лікування слід проконсультуватися зі спеціалістами із захворювань печінки. Таких пацієнтів слід спостерігати і вести згідно з місцевими медичними стандартами з метою профілактики реактивації вірусу гепатиту В.

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

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

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

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

Діти

Дані щодо лікування пацієнтів віком до 3 років обмежені.

Гранулематоз з поліангіїтом, мікроскопічний поліангіїт та вульгарна пухирчатка

Інфузійні реакції

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

Найбільш частими симптомами були алергічні реакції, які проявлялися у вигляді головного болю, свербіж, подразнення слизової оболонки горла, гіперемії, висипання, кропив'янки, артеріальної гіпертензії та гіпертермії. Загалом кількість пацієнтів, у яких розвинулися будь-які інфузійні реакції, була більшою після першої інфузії, ніж після другої інфузії будь-якого з курсів лікування. Частота інфузійних реакцій знижувалася при наступних курсах лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Такі реакції зазвичай мали оборотний характер при зменшенні швидкості чи перериванні інфузії ритуксимабу і застосуванні жарознижувальних, антигістамінних засобів, та в окремих випадках – кисню, внутрішньовенного введення фізіологічного розчину чи бронходилататорів, а також

глюкокортикоїдів, якщо необхідно. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів із захворюваннями серця в анамнезі, а також за станом пацієнтів, у яких раніше виникали серцево-легеневі побічні реакції. Залежно від ступеня тяжкості інфузійних реакцій і обсягу необхідного втручання рекомендується тимчасове переривання або відміна лікування препаратом Риксатон. У більшості випадків, коли симптоми будуть повністю купіровані, інфузію можна поновити із зменшенням швидкості на 50 % (наприклад, зі 100 мг/год до 50 мг/год).

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

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

Кардіальні розлади

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

Інфекції

Враховуючи механізм дії ритуксимабу і те, що В-клітини відіграють важливу роль у підтриманні нормальної імунної відповіді, у пацієнтів існує підвищений ризик виникнення інфекцій після лікування ритуксимабом (див. розділ «Фармакодинаміка»). На фоні терапії ритуксимабом можуть розвиватися серйозні інфекції, у тому числі з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). Препарат Риксатон не слід призначати пацієнтам з гострими, тяжкими інфекціями (наприклад туберкульозом, сепсисом та опортуністичними інфекціями) або пацієнтам із значно ослабленим імунітетом (наприклад із дуже низьким рівнем CD4 або CD8) (див. розділ «Протипоказання»). Лікарям слід виявляти особливу увагу, розглядаючи питання щодо застосування ритуксимабу пацієнтам з рецидивуючими чи хронічними інфекціями в анамнезі або з основними захворюваннями, що можуть посилювати схильність пацієнтів до серйозних інфекцій, наприклад до гіпогаммаглобулінемії (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендується визначення рівнів імуноглобулінів до початку лікування препаратом Риксатон.

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

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

Вірусний гепатит В

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

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

Пізня нейтропенія

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

Реакції з боку шкіри

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

Імунізація

До початку терапії препаратом Риксатон лікарям слід розглянути статус вакцинації пацієнта, провести всі необхідні щеплення і дотримуватися чинних рекомендацій з імунізації. Вакцинацію слід завершити не менше ніж за 4 тижні до першого введення препарату Риксатон.

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

Пацієнтам, які отримували лікування препаратом Риксатон, можна застосовувати вакцини, що не містять живих компонентів. Проте при застосуванні неживих вакцин може знижуватися швидкість відповіді на вакцинацію. Якщо потреба у вакцинації неживими вакцинами виникає під час лікування ритуксимабом, її слід завершити не менше ніж за 4 тижні до початку наступного курсу лікування ритуксимабом.

Злоякісні новоутворення

Імуномодулюючі препарати можуть збільшувати ризик розвитку злоякісних новоутворень.

Натрій

Даний лікарський засіб містить до 23,06 ммоль (або 530,1 мг) натрію на дозу. Даний факт має бути прийнятий до уваги пацієнтами, що знаходяться на натрій-контрольованій дієті.

Ревматоїдний артрит, гранулематоз з поліангіїтом і мікроскопічний поліангіїт

Популяції пацієнтів з ревматоїдним артритом, які раніше не отримували лікування метотрексатом

Застосування препарату Риксатон пацієнтам, які раніше не отримували лікування

метотрексатом, не рекомендується, оскільки сприятливе співвідношення користі та ризику для цієї популяції не було встановлене.

Інфузійні реакції

Застосування препарату Риксатон асоціюється із пов'язаними з інфузією реакціями, що можуть бути зумовлені вивільненням цитокінів та/або інших хімічних медіаторів. Премедикацію, що полягає у введенні аналгетика/антипіретика та антигістамінного препарату, необхідно проводити перед кожною інфузією препарату Риксатон Пацієнтам з ревматоїдним артритом премедикацію глюкокортикоїдами слід застосовувати перед кожною інфузією препарату Риксатон з метою зменшення частоти і тяжкості інфузійних реакцій (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

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

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

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки з потенціалом до народження дітей / Контрацепція у жінок

Враховуючи тривалий час затримки ритуксимабу в організмі пацієнтів з В-клітинним виснаженням, жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування та впродовж 12 місяців після закінчення терапії препаратом Риксатон.

Вагітність

Відомо, що імуноглобуліни IgG проникають через плацентарний бар'єр.

Рівень В-лімфоцитів у новонароджених, матері яких отримували лікування ритуксимабом, не вивчався в клінічних дослідженнях. Достатні та належним чином контрольовані дані з досліджень за участю вагітних жінок відсутні, хоча надходили повідомлення про минуше виснаження пулу В-клітин та лімфопенію у деяких немовлят, народжених жінками, які отримували ритуксимаб під час вагітності. Подібні ефекти спостерігались у дослідженнях з тваринами. Тому препарат Риксатон не слід призначати вагітним жінкам, якщо тільки можлива користь терапії не перевищує потенційний ризик для плода.

Годування груддю

Невідомо, чи потрапляє ритуксимаб у грудне молоко. Однак з урахуванням того, що імуноглобуліни класу IgG, що циркулюють у крові матері, потрапляють у грудне молоко, і ритуксимаб визначали у молоці лактуючих мавп, жінкам не слід годувати груддю в період лікування та протягом 12 місяців після закінчення лікування препаратом Риксатон.

У дослідженнях на тваринах не виявлено шкідливого впливу ритуксимабу на репродуктивні органи.

Фертильність

Дослідження на тваринах не виявили статистично значимого впливу ритуксимабу на репродуктивні органи.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Ритуксимаб може незначно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати із механізмами. Після застосування ритуксимабу може виникати запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Інфузії слід проводити під ретельним спостереженням досвідченого медичного персоналу у спеціалізованих відділеннях, де можливе надання невідкладної допомоги (див. розділ «Особливості застосування»).

Засоби для премедикації та профілактичні засоби

Перед кожним введенням препарату Риксатон слід завжди проводити премедикацію із застосуванням жарознижувального та антигістамінного засобу, наприклад парацетамолу та дифенгідраміну.

У разі лікування дорослих пацієнтів із неходжкінською лімфомою та хронічною лімфоцитарною лейкемією слід розглянути доцільність застосування глюкокортикоїдів,

якщо препарат Риксатон не застосовується у комбінації із хіміотерапією, що містить глюкокортикоїди.

Дітям з НХЛ премедикацію парацетамолом та антигістамінним препаратом H1 (= димедрол або еквівалент) слід вводити за 30-60 хвилин до початку інфузії ритуксимабу. Крім того, слід дати преднізон, як зазначено в Таблиці 3.

У пацієнтів з хронічним лімфолейкозом необхідно провести профілактику із застосуванням адекватної гідратації та засобів, які зменшують рівень сечової кислоти, починаючи за 48 годин до початку терапії з метою зниження ризику синдрому лізису пухлини. У пацієнтів з хронічним лімфолейкозом при кількості лімфоцитів більше $25 \times 10^9/\text{л}$ рекомендується застосування преднізону/преднізолону у дозі 100 мг внутрішньовенно незадовго перед інфузією ритуксимабу з метою зменшення частоти і тяжкості гострих інфузійних реакцій та/або синдрому вивільнення цитокінів.

Пацієнтам із ГПА, МПА, або вульгарною пухирчаткою премедикація за допомогою внутрішньовенного введення метилпреднізолону у дозі 100 мг повинна бути завершена за 30 хвилин перед інфузією препарату Риксатон з метою зменшення частоти виникнення та тяжкості побічних реакцій, пов'язаних з інфузією.

Дорослим пацієнтам із ГПА або МПА рекомендоване внутрішньовенне введення метилпреднізолону у дозі 1000 мг/добу протягом 1–3 днів перед першою інфузією препарату Риксатон (останню дозу метилпреднізолону можна ввести у той самий день, що і першу дозу препарату Риксатон). Надалі пацієнтам слід перорально приймати преднізон по 1 мг/кг/добу (не більше 80 мг/добу і зменшувати дозу якомога швидше, виходячи із клінічної потреби) протягом та після 4-тижневого курсу індукційного лікування препаратом Риксатон.

При необхідності, дорослим пацієнтам з ГПА/МПА або вульгарною пухирчаткою під час або після терапії ритуксимабом рекомендується проводити профілактику пневмоцистної пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii* (PCP), відповідно до місцевих керівних принципів щодо клінічної практики.

Діти

Дітям з ГПА чи МПА рекомендоване внутрішньовенне введення метилпреднізолону у дозі 30 мг/кг/добу (не більше 1 г/добу) для лікування тяжких симптомів васкуліту перед першою інфузією ритуксимабу. До першої інфузії ритуксимабу можна ввести до 3 додаткових добових доз 30 мг/кг метилпреднізолону внутрішньовенно.

Після завершення внутрішньовенного введення метилпреднізолону пацієнтам слід перорально приймати преднізон по 1 мг/кг/добу (не більше 60 мг/добу) і зменшувати дозу якомога швидше, виходячи із клінічної потреби.

Профілактика пневмоцистної пневмонії (ПЦП) рекомендується дітям з ГПА чи МПА під час та після лікування ритуксимабом в залежності від потреби.

Дозування

Необхідно перевіряти етикетки лікарського засобу, щоб переконатися, що пацієнту вводять саме ту лікарську дозу, яка була йому призначена.

Неходжкінська лімфома.

Фолікулярна неходжкінська лімфома.

Комбінована терапія

Рекомендована доза препарату Риксатон у комбінації з хіміотерапією для індукційного лікування раніше нелікованих пацієнтів або пацієнтів з рецидивуючими/рефрактерними

фолікулярними лімфомами становить 375 мг/м^2 поверхні тіла на цикл із загальною тривалістю лікування до 8 циклів.

Препарат Риксатон слід вводити в 1-й день кожного циклу хіміотерапії після внутрішньовенного введення глюкокортикостероїдного компонента хіміотерапії, якщо він передбачений схемою лікування.

Підтримуюча терапія.Раніше нелікована фолікулярна лімфома.

Раніше нелікованим хворим, у яких була отримана відповідь на індукційну терапію, препарат Риксатон призначають у дозі 375 мг/м² поверхні тіла 1 раз на 2 місяці (через 2 місяці після останньої дози індукційної терапії) до прогресування захворювання або впродовж максимального періоду 2 роки (загалом 12 інфузій).

Рецидивуюча/рефрактерна фолікулярна лімфома.

Хворим з рецидивом/рефрактерним захворюванням, у яких була отримана відповідь на індукційну терапію, препарат Риксатон призначають у дозі 375 мг/м² поверхні тіла 1 раз на 3 місяці (через 3 місяці після останньої дози індукційної терапії) до прогресування захворювання або впродовж максимального періоду 2 роки (загалом 8 інфузій).

Монотерапія.Рецидивуюча/рефрактерна фолікулярна лімфома.

Рекомендована доза препарату Риксатон при застосуванні у монотерапії для індукційного лікування дорослих пацієнтів з фолікулярними лімфомами III–IV стадій, які є резистентними до хіміотерапії або знаходяться у стадії другого або подальшого рецидиву після хіміотерапії, становить 375 мг/м² поверхні тіла, що вводяться у вигляді внутрішньовенної інфузії 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів.

Рекомендована доза при повторному лікуванні препаратом Риксатон як монотерапії пацієнтів, у яких була отримана відповідь на попередню монотерапію ритуксимабом з приводу рецидивуючої/рефрактерної фолікулярної лімфоми, становить 375 мг/м² поверхні тіла, що вводяться у вигляді внутрішньовенної інфузії 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Дифузна В-великоклітинна неходжкінська лімфома у дорослих.

Препарат Риксатон слід застосовувати у комбінації з хіміотерапією за схемою СНОР. Рекомендована доза становить 375 мг/м² поверхні тіла – вводиться в 1 день кожного циклу 8-циклової хіміотерапії після внутрішньовенного введення глюкокортикостероїдного компонента схеми СНОР. Безпека та ефективність застосування ритуксимабу у комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами для лікування дифузних В-великоклітинних неходжкінських лімфом не встановлені.

Корекція дози в ході терапії.

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

Хронічний лімфолейкоз.

Рекомендована доза препарату Риксатон у комбінації з хіміотерапією для раніше нелікованих хворих і хворих з рецидивуючим/рефрактерним хронічним лімфолейкозом становить 375 мг/м² поверхні тіла – вводиться в 0-й день першого циклу з наступним введенням у дозі 500 мг/м² поверхні тіла – вводиться в 1-й день кожного наступного циклу протягом 6 циклів. Хіміотерапію слід проводити після інфузії препарату Риксатон.

Гранулематоз з поліангіїтом і мікроскопічний поліангіїт.

Перед кожною інфузією пацієнтам, які приймають ритуксимаб, слід видавати пам'ятку для пацієнта.

Індукція ремісії у дорослих

Рекомендована доза препарату Риксатон у дорослих пацієнтів з метою індукції ремісії ГПА або МПА становить 375 мг/м² поверхні тіла, що вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії один раз на тиждень протягом 4 тижнів (всього 4 інфузії).

Підтримуюча терапія у дорослих

Після індукції ремісії ритуксимабом підтримуючу терапію у дорослих пацієнтів з ГПА або МПА слід розпочинати у період до 16 тижнів після останньої інфузії ритуксимабу.

Після індукції ремісії за допомогою іншої стандартної імуносупресивної терапії підтримуючу терапію ритуксимабом слід розпочинати протягом 4 тижнів після ремісії захворювання.

Ритуксимаб слід застосовувати у вигляді двох внутрішньовенних інфузій по 500 мг з інтервалом 2 тижні з наступним проведенням внутрішньовенної інфузії по 500 мг кожні 6 місяців. Пацієнти мають отримувати ритуксимаб протягом щонайменше 24 місяців після досягнення ремісії (відсутність клінічних ознак та симптомів). Лікарям слід врахувати більш тривалий період підтримуючої терапії ритуксимабом (до 5 років) для пацієнтів з високим ризиком рецидиву захворювання.

Вульгарна пухирчатка

Перед кожною інфузією пацієнтам, які приймають ритуксимаб, слід видавати пам'ятку для пацієнта.

Рекомендована доза ритуксимабу для лікування вульгарної пухирчатки становить 1000 мг, введена у вигляді внутрішньовенної інфузії з наступним введенням другої дози 1000 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії через 2 тижні в комбінації з курсом глюкокортикоїдів з поступовим зниженням дози.

Підтримуюча терапія

Підтримуючу внутрішньовенну інфузію по 500 мг слід проводити у місяць 12 та 18, а потім, при необхідності, регулярно кожні 6 місяців на підставі клінічної оцінки.

Лікування рецидиву

У випадку рецидиву пацієнти можуть застосовувати 1000 мг внутрішньовенно. Медичний працівник також повинен розглянути можливість відновлення або збільшення дози глюкокортикоїдів на підставі клінічної оцінки.

Подальші інфузії можна проводити не раніше ніж через 16 тижнів після попередньої інфузії.

Дозування в особливих випадках.

Діти

Неходжкінська лімфома

У дітей віком від ≥ 6 місяців до < 18 років з раніше нелікованою запущеною CD20-позитивною ДВВКЛ/ЛБ/ВГЛ/БПЛ ритуксимаб слід застосовувати у поєднанні із системною хімотерапією лімфогранулематозу В (ЛГВ) (див. Таблиці 3 та 4). Рекомендована доза ритуксимабу становить 375 мг/м² поверхні тіла, що вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії. Коригування дози ритуксимабу, крім як відповідно до площі поверхні тіла, не потрібне.

Безпека та ефективність ритуксимабу для дітей віком від ≥ 6 місяців до < 18 років за іншими показаннями, крім раніше нелікованої CD20-позитивної ДВВКЛ/ЛБ/ВГЛ/БПЛ, не встановлені. Лише обмежені дані доступні щодо пацієнтів віком до 3 років.

Ритуксимаб не слід застосовувати у дітей віком від народження до < 6 місяців із CD20-позитивною дифузною В-великоклітинною лімфомою.

Таблиця 3. Дозування ритуксимабу для дітей з неходжкінською лімфоною

Цикл	День лікування	Деталі щодо введення
Попередня фаза (COP)	Ритуксимаб не вводять	-
Індукційний курс 1 (COPDAM1)	День -2 (відповідає 6-му дню попередньої фази) 1-ша інфузія ритуксимабу	Під час 1-го індукційного курсу преднізон вводять в рамках курсу хіміотерапії, який вводиться до ритуксимабу.
	День 1 2-га інфузія ритуксимабу	Ритуксимаб вводять через 48 годин після першої інфузії ритуксимабу.
Індукційний курс 2 (COPDAM2)	День -2 3-тя інфузія ритуксимабу	Під час другого індукційного курсу преднізон не вводять під час введення ритуксимабу.
	День 1 4-та інфузія ритуксимабу	Ритуксимаб вводять через 48 годин після третьої інфузії ритуксимабу.
Консолідаційний курс 1 (CYM/CYVE)	День 1 5-та інфузія ритуксимабу	Преднізон не вводять під час введення ритуксимабу.
Консолідаційний курс 2 (CYM/CYVE)	День 1 6-та інфузія ритуксимабу	Преднізон не вводять під час введення ритуксимабу.
Підтримувальний курс 1 (M1)	День 25 - 28 консолідаційного курсу 2 (CYVE) Ритуксимаб не вводять	Починають після відновлення кількості периферичних В-клітин після консолідаційного курсу 2 (CYVE) із АКН > 1,0 x 10 ⁹ /л та тромбоцитів > 100 x 10 ⁹ /л
Підтримувальний курс 2 (M2)	День 28 підтримувального курсу 1 (M1) Ритуксимаб не вводять	-
АКН = абсолютна кількість нейтрофілів; COP = циклофосфамід, вінкрисин, преднізон; COPDAM = циклофосфамід, вінкрисин, преднізон, доксорубіцин, метотрексат; CYM = цитарабін (арацитин, Ара-С), метотрексат; CYVE = цитарабін (арацитин, Ара-С), вепозид (VP16)		

Таблиця 4. План лікування дітей з неходжкінською лімфою: супутня хіміотерапія ритуксимабом

План лікування	Стадія	Деталі щодо введення
Група В	III стадія з високим рівнем ЛДГ (> N x 2), IV стадія, ЦНС-негативна	Попередня фаза із подальшими 4 курсами: 2 індукційних курси (СОРАDM) з ВДМ 3 г/м ² та 2 консолідаційних курси (СУМ)
Група С	Група С1: ЦНС-негативна ВГЛ, IV стадія, і ЦНС-позитивна та СМР- негативна ВГЛ	Попередня фаза із подальшими 6 курсами: 2 індукційних курси (СОРАDM) з ВДМ 8 г/м ² , 2 консолідаційних курси (СУВЕ) та 2 підтримувальних курси (М1 і М2)
	Група С3: СМР-позитивна ВГЛ, IV стадія, СМР-позитивна	
Послідовні курси слід проводити одразу після відновлення складу крові, як тільки цього дозволяє стан пацієнта, за винятком підтримувальних курсів, які проводяться з інтервалом у 28 днів.		
ВГЛ = лейкоз Беркітта (зрілий В-клітинний гострий лейкоз); СМР = спинномозкова рідина; ЦНС = центральна нервова система; ВДМ = висока доза метотрексату; ЛДГ = лактатдегідрогеназа		

Гранулематоз з поліангіїтом (ГПА) і мікроскопічним поліангіїтом (МПА)

Індукція ремісії

Рекомендована доза ритуксимабу з метою індукції ремісії у дітей з тяжким активним ГПА або МПА становить 375 мг/м² поверхні тіла, що вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії один раз на тиждень протягом 4 тижнів.

Безпека та ефективність ритуксимабу для дітей віком від ≥ 2 до < 18 років за іншими показаннями, крім тяжкого активного ГПА або МПА, не встановлені.

Ритуксимаб не слід застосовувати дітям віком до 2 років з тяжким активним ГПА чи МПА через ймовірність неадекватної імунної відповіді на щеплення від звичайних захворювань дитячого віку (таких як кір, паротит, краснуха та поліомієліт).

Хворі літнього віку (> 65 років).

Хворим літнього віку корекція дози не потрібна.

Спосіб введення.

Препарат Риксатон вводять внутрішньовенно інфузійно (повільно) через окремий катетер.

Не можна вводити препарат внутрішньовенно струминно чи болсно.

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

не зникнуть усі симптоми та нормалізуються лабораторні показники і дані рентгенографії грудної клітки. Тоді інфузію можна поновити зі швидкістю, що становить не більше ніж половину початкової швидкості. Якщо такі ж тяжкі побічні реакції трапляються і вдруге, слід серйозно розглянути рішення стосовно припинення лікування у конкретному випадку. Реакції легкої або помірної тяжкості, пов'язані з інфузією (див. розділ «Побічні реакції»), зазвичай минають при зменшенні швидкості інфузії. Швидкість інфузії можна збільшити при полегшенні симптомів.

Перша інфузія

Рекомендована початкова швидкість інфузії становить 50 мг/год; через 30 хвилин її можна збільшувати на 50 мг/год кожні 30 хвилин до досягнення максимальної швидкості 400 мг/год.

Подальші інфузії

Всі показання

Подальші інфузії препарату Риксатон можна починати зі швидкості 100 мг/год і через кожні 30 хвилин збільшувати її на 100 мг/год до досягнення максимальної швидкості 400 мг/год.

Діти – неходжкінська лімфома

Перша інфузія

Рекомендована початкова швидкість інфузії становить 0,5 мг/кг/год (максимум 50 мг/год); через кожні 30 хвилин її можна збільшувати на 0,5 мг/кг/год за відсутності гіперчутливості або інфузійних реакцій, до досягнення максимальної швидкості 400 мг/год.

Подальші інфузії

Подальші інфузії ритуксимабу можна починати на швидкості 1 мг/кг/год (максимум 50 мг/год) і через кожні 30 хвилин збільшувати її на 1 мг/кг/год до досягнення максимальної швидкості 400 мг/год.

Правила приготування і зберігання розчину

Препарат Риксатон постачається у стерильних без консервантів апірогенних флаконах для одноразового використання.

Асептичне приготування

При приготуванні розчину для інфузій повинна бути забезпечена асептичність. Приготування повинно проводитися:

- в асептичних умовах тренованим персоналом у відповідності до прийнятих норм, беручи до уваги асептичне приготування парентеральних розчинів;
- у витяжній шафі з ламінарним потоком або в боксі біологічної безпеки із застосуванням стандартних запобіжних заходів безпечного поводження з препаратами для внутрішньовенного застосування.

Набирають потрібну кількість препарату Риксатон в асептичних умовах і розводять до розрахункової концентрації ритуксимабу (1–4 мг/мл) в інфузійному флаконі (пакеті) зі стерильним апірогенним 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози. Для перемішування розчину обережно перевертають флакон (пакет), щоб уникнути піноутворення. Слід забезпечити стерильність приготованого розчину. Оскільки лікарський засіб не містить ніяких антибактеріальних консервантів чи бактеріостатичних засобів, слід дотримуватись правил асептики. Препарат перед застосуванням слід спочатку оглянути щодо сторонніх домішок або зміни забарвлення.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи повинні утилізуватися у відповідності до місцевих вимог.

Діти.

Даний лікарський засіб застосовується для лікування дітей (віком від ≥ 6 місяців до < 18 років) з раніше нелікованою CD20-позитивною дифузною великою В-клітинною лімфомою пізньої стадії (ДВВКЛ), лімфомою Беркітта (ЛБ)/лейкозом Беркітта (зрілим В-клітинним гострим лейкозом) (ВГЛ) або Беркітт-подібною лімфомою (БПЛ) у комбінації з хіміотерапією та індукції ремісії у дітей (віком від ≥ 2 до < 18 років) із тяжким активним ГПА та МПА у комбінації з глюкокортикоїдами.

Ревматоїдний артрит.

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

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

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

*Лише ревматоїдний артрит**Альтернативна схема подальшого застосування із більшою швидкістю інфузії.*

Якщо у пацієнта не виникло серйозних інфузійних реакцій на першу чи наступну інфузію препарату Риксатон у дозі 1000 мг при введенні за стандартною схемою, другу та наступні інфузії препарату можна проводити із більшою швидкістю, вводячи препарат у тій самій концентрації, що і у попередніх інфузіях (4 мг/мл в об'ємі 250 мл). Препарат вводять зі швидкістю 250 мг/год протягом перших 30 хвилин і зі швидкістю 600 мг/год – протягом наступних 90 хвилин. Якщо пацієнт переносить більшу швидкість інфузії, надалі препарат можна вводити за цією схемою.

Пацієнтам із клінічно значимими серцево-судинними захворюваннями, в тому числі аритмією, або тим, у кого виникали серйозні інфузійні реакції на попереднє застосування будь-якого біологічного лікарського засобу або ритуксимабу, не слід збільшувати швидкість інфузії.

Передозування.

Досвід застосування ритуксимабу у дозах, вищих за схвалені для внутрішньовенного введення, у клінічних дослідженнях обмежений. На цей час найвища внутрішньовенна доза ритуксимабу, що була досліджена у людини, становить 5000 мг (2250 мг/м²). Цю дозу було застосовано у клінічному дослідженні зі збільшенням дози пацієнтам із хронічною лімфоцитарною лейкемією. Додаткових загроз безпеці пацієнтів виявлено не було.

У разі передозування слід негайно перервати інфузію та пильно спостерігати за станом пацієнта.

В ході післяреєстраційного спостереження повідомлялося про п'ять випадків передозування ритуксимабом. У трьох випадках про небажані явища не повідомлялося. В інших двох випадках повідомлялося про грипозоподібні симптоми при застосуванні ритуксимабу в дозі 1,8 г та про дихальну недостатність з летальним наслідком при застосуванні ритуксимабу в дозі 2 г.

Побічні реакції.

Неходжкінські лімфоми і хронічний лімфолейкоз у дорослих

Загальний профіль безпеки застосування ритуксимабу при неходжкінській лімфомі та хронічному лімфолейкозі визначений на основі даних щодо пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях, та на основі даних післяреєстраційного спостереження. Пацієнти отримували лікування ритуксимабом або у вигляді монотерапії (з метою індукційного лікування чи підтримуючого лікування після індукційного лікування), або у комбінації з хіміотерапією.

Найбільш часті побічні реакції у пацієнтів, які отримували ритуксимаб, були пов'язані з інфузійною реакцією та розвивалися у більшості пацієнтів під час першої інфузії. Частота появи побічних реакцій, пов'язаних з інфузією, істотно зменшується під час наступних інфузій і становить менше 1 % після введення восьмої дози ритуксимабу.

Випадки інфекцій (переважно бактеріальних і вірусних) спостерігалися приблизно у 30–55 % пацієнтів протягом клінічних досліджень пацієнтів із неходжкінською лімфомою та у 30–50 % пацієнтів з хронічним лімфолейкозом.

Найчастішими серйозними побічними реакціями були такі, що пов'язані з інфузійною реакцією (у тому числі синдром вивільнення цитокінів, синдром лізису пухлини); інфекції; явища з боку серцево-судинної системи (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші серйозні побічні реакції включали реактивацію гепатиту В та прогресивну мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) (див. розділ «Особливості застосування»).

Далі наводяться побічні реакції, що спостерігалися під час монотерапії ритуксимабом або при комбінованому лікуванні з хіміотерапією. У кожній групі частоти побічні реакції наводяться у порядку зменшення серйозності. Для опису частоти побічних реакцій використовуються такі категорії: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10\ 000$), частота невідома (не може бути розрахована на основі наявних даних). Побічні реакції, ідентифіковані тільки протягом післяреєстраційного спостереження, частота яких не може бути розрахована, вказані у категорії «частота невідома».

Інфекції та інвазії: дуже часті – бактеріальні інфекції, вірусні інфекції, бронхіт*; часті – сепсис, пневмонія*, фебрильна інфекція*, оперізуючий лишай*, інфекції дихальних шляхів*, грибові інфекції, інфекції невідомої етіології, гострий бронхіт*, синусит*, гепатит В¹; поодинокі – серйозні вірусні інфекції², пневмоцистна пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii*; рідкісні – прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже часті – нейтропенія, лейкопенія, фебрильна нейтропенія*, тромбоцитопенія*; часті – анемія, панцитопенія*, гранулоцитопенія*; нечасті – порушення згортання крові, апластична анемія, гемолітична анемія, лімфаденопатія; рідкісні – транзиторне підвищення рівня IgM в сироватці крові³; частота невідома – пізня нейтропенія³.

З боку імунної системи: дуже часті – інфузійні реакції⁴, ангіоневротичний набряк; часті – підвищена чутливість; поодинокі – анафілаксія; рідкісні – синдром лізису пухлини, синдром вивільнення цитокінів⁴, реакція по типу сироваткової хвороби; частота невідома – гостра оборотна тромбоцитопенія, пов'язана з інфузією⁴.

Порушення обміну речовин, метаболізму: часті – гіперглікемія, зниження маси тіла, периферичні набряки, набряки обличчя, підвищення активності лактатдегідрогенази, гіпокальціємія.

Психічні порушення: нечасті – депресія, нервовість.

З боку нервової системи: часті – парестезії, гіпестезії, тривога, безсоння, вазодилатація, запаморочення, неспокій; нечасті – спотворення смаку; рідкісні – периферична нейропатія, параліч лицевого нерва⁵; частота невідома – краніальна нейропатія, втрата іншої чутливості⁵.

З боку органів зору: часті – порушення слезовиділення, кон'юнктивіт; рідкісні – тяжка втрата зору⁵.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: часті – дзвін у вухах, біль у вухах; частота невідома – втрата слуху⁵.

З боку серця: часті – інфаркт міокарда^{4 і 6}*, аритмія*, фібриляція передсердь*, тахікардія*, порушення з боку серця*; нечасті – лівошлуночкова недостатність*, суправентрикулярна тахікардія*, шлуночкова тахікардія*, стенокардія*, ішемія міокарда*, брадикардія; поодинокі – тяжкі захворювання серця^{4 і 6}; рідкісні – серцева недостатність^{4 і 6}.

З боку судин: часті – артеріальна гіпертензія, ортостатична гіпотонія, артеріальна гіпотензія; рідкісні – васкуліт (переважно шкірний), лейкоцитокластичний васкуліт.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часті – бронхоспазм⁴, захворювання дихальної системи, біль у грудній клітці, задишка, збільшення кашлю, нежить; нечасті – астма, облітеруючий бронхіоліт, ураження легень, гіпоксія; поодинокі – інтерстиціальне захворювання легень⁷; рідкісні – дихальна недостатність⁴; частота невідома – легеневі інфільтрати.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часті – нудота; часті – блювання, діарея, абдомінальний біль, дисфагія, стоматит, запор, диспепсія, анорексія, подразнення в горлі; нечасті – здуття живота; рідкісні – шлунково-кишкова перфорація⁷.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже часті – свербіж, висипання, алопеція*; часті – кропив'янка, пітливість, нічна пітливість, розлади з боку шкіри*; рідкісні – тяжкі бульозні шкірні реакції, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла)⁷.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часті – м'язовий гіпертонус, міалгія, болі в суглобах, біль у спині, біль у шиї, болі.

З боку нирок та сечовидільної системи: рідкісні – ниркова недостатність⁴.

Загальні розлади та реакції у місці введення: дуже часті – гарячка, озноб, астенія, головний біль; часті – біль у пухлині, припливи, нездужання, синдром застуди, слабкість*, тремтіння*, поліорганна недостатність^{4*}; поодинокі – біль у місці інфузії.

Обстеження: дуже часті – зниження рівня IgG.

Для кожної побічної реакції показник частоти виникнення розраховувався на основі реакцій усіх ступенів тяжкості (від легкої до тяжкої), за винятком побічних реакцій, позначених «*», показник частоти виникнення яких розраховувався на основі лише тяжких реакцій (≥3 ступеня тяжкості за загальними критеріями токсичності Національного інституту раку (NCI)).

¹ В тому числі реактивація та первинні інфекції; частота при застосуванні режиму R-FC (ритуксимаб-флударабін і циклофосфамід) при рецидивуючому/рефрактерному хронічному лімфолейкозі.

² Також див. розділ «Інфекції» нижче.

³ Також див. розділ «Побічні реакції з боку крові» нижче.

⁴ Також див. розділ «Інфузійні реакції» нижче. В рідких випадках повідомлялось про випадки з летальним наслідком.

⁵ Симптоми черепно-мозкової нейропатії. Спостерігалось у різний час до декількох місяців після завершення терапії ритуксимабом.

⁶ Спостерігалось переважно у пацієнтів з раніше перенесеними серцевими захворюваннями та/або кардіотоксичною хіміотерапією, а також асоціювалось переважно з пов'язаними з інфузією реакціями.

⁷ В тому числі випадки з летальним наслідком.

Під час клінічних досліджень повідомлялося про такі небажані явища (при цьому їх частота була такою ж або нижчою в групі лікування ритуксимабом порівняно з контрольними групами): токсичний вплив на кров, нейтропенічна інфекція, інфекція сечовивідних шляхів, сенсорний розлад, гіпертермія.

Під час клінічних досліджень більше ніж у 50 % пацієнтів були зареєстровані симптоми, що вказують на інфузійні реакції, які спостерігалися переважно під час першої інфузії та зазвичай впродовж перших 1–2 годин. Ці симптоми в більшості випадків поєднували гарячку, озноб та тремтіння. Інші симптоми включали гіперемію, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, блювання, нудоту, кропив'янку/висипання, втомлюваність, головний біль, подразнення слизової оболонки горла, риніт, свербіж, біль, тахікардію, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, задишку, диспепсію, астенію та ознаки синдрому лізису пухлини. Тяжкі інфузійні реакції (такі як бронхоспазм, артеріальна гіпотензія) розвивалися у близько 12 % пацієнтів. У деяких випадках повідомлялося про інфаркт міокарда, фібриляцію передсердь, набряк легень та гостру оборотну тромбоцитопенію. Загострення вже наявних серцевих захворювань, наприклад стенокардії чи застійної серцевої недостатності, або тяжкі явища з боку серця (серцева недостатність, інфаркт міокарда, фібриляція передсердь), набряк легень, поліорганна недостатність, синдром лізису пухлини, синдром вивільнення цитокінів, ниркова недостатність та дихальна недостатність спостерігалися із нижчою або невідомою частотою. Частота появи інфузійних симптомів істотно зменшувалась під час наступних інфузіях і становила <1 % пацієнтів під час восьмого циклу лікування, до складу якого входило лікування ритуксимабом.

Опис окремих побічних реакцій

Інфекції

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

Про випадки локалізованої кандидозної інфекції, а також про випадки оперізуючого лишая повідомлялося з вищою частотою в групах пацієнтів, які в ході рандомізованих досліджень отримували ритуксимаб. Тяжкі інфекції розвинулися приблизно у 4 % пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом у вигляді монотерапії. Більш висока частота інфекцій в цілому, у тому числі інфекцій 3-го чи 4-го ступенів, спостерігалася на фоні підтримуючого лікування ритуксимабом протягом періоду тривалістю до 2 років порівняно із групою спостереження. Не відзначалося кумулятивної токсичності стосовно інфекцій, зареєстрованих протягом дворічного періоду лікування. Крім того, при лікуванні ритуксимабом повідомлялося про інші серйозні вірусні інфекції – першу появу, реактивацію чи загострення – у деяких випадках з летальним наслідком. Більшість пацієнтів отримували ритуксимаб у комбінації з хіміотерапією або в рамках програми трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Прикладами таких серйозних вірусних інфекцій є

інфекції, спричинені вірусами герпесу (цитомегаловірус, вірус вітряної віспи та вірус простого герпесу), вірусом Джона Канінгема (JC) (прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)) та вірусом гепатиту С. Випадки ПМЛ з летальним наслідком, що виникали після прогресування захворювання та повторного лікування, також спостерігалися під час клінічних досліджень. Надходили повідомлення про випадки реактивації гепатиту В, більшість з яких спостерігалися у пацієнтів, які отримували ритуксимаб у комбінації з цитотоксичною хіміотерапією. У пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним хронічним лімфолейкозом частота вірусного гепатиту В ступенів 3/4 (реактивація та первинна інфекція) становила 2 % при лікуванні за схемою R-FC (ритуксимаб, флударабін, циклофосфамід) порівняно з 0 % при лікуванні за схемою FC (флударабін, циклофосфамід). Прогресування саркоми Капоші спостерігалось у пацієнтів з уже наявною саркомою Капоші, які отримували ритуксимаб. Вказані випадки спостерігалися при застосуванні препарату за незареєстрованими показаннями, а більшість пацієнтів були ВІЛ-позитивними.

Побічні реакції з боку крові

У клінічних дослідженнях монотерапії ритуксимабом, що вводився протягом 4 тижнів, відхилення в аналізі крові спостерігалися у меншій кількості пацієнтів і зазвичай були легкими та мали оборотний характер. Тяжка (ступеня 3/4) нейтропенія виникала у 4,2 % пацієнтів, анемія – у 1,1 %, а тромбоцитопенія – у 1,7 % пацієнтів. Під час підтримуючого лікування ритуксимабом протягом періоду лікування тривалістю до 2 років про лейкопенію (5 % проти 2 %, ступінь 3/4) та нейтропенію (10 % проти 4 %, ступінь 3/4) повідомлялося частіше, ніж в групі спостереження. Частота тромбоцитопенії була низькою (<1 %, ступінь 3/4) і не відрізнялася між групами лікування. У дослідженнях ритуксимабу у комбінації з хіміотерапією лейкопенія ступеня 3/4 (ритуксимаб-СНОР 88 % порівняно з СНОР 79 %; R-FC 23 % порівняно з FC 12 %), нейтропенія (ритуксимаб-циклофосфамід, вінкрестин, преднізолон (CVP) 24 % порівняно з CVP 14 %; R-СНОР 97 % порівняно з СНОР 88 %; R-FC 30 % порівняно з FC 19% при раніше нелікованому хронічному лімфолейкозі), панцитопенія (R-FC 3 % порівняно з FC 1 % при раніше нелікованому хронічному лімфолейкозі) зазвичай спостерігалися із вищою частотою порівняно із застосуванням тільки хіміотерапії. Проте вища частота нейтропенії у пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом з хіміотерапією, не асоціювалася із вищою частотою розвитку інфекцій та паразитарних захворювань порівняно з пацієнтами, які отримували тільки хіміотерапію. В дослідженнях у раніше нелікованих пацієнтів з ХЛЛ і пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ХЛЛ було встановлено, що у 25 % пацієнтів, які отримували схему лікування R-FC, нейтропенія була тривалою (тобто число нейтрофілів залишалось нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ в період з 24-го по 42-й день після введення останньої дози) або розвивалася пізно (тобто число нейтрофілів нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ після 42-го дня після введення останньої дози у пацієнтів без тривалої нейтропенії в анамнезі або у яких відбулося відновлення числа нейтрофілів до 42-го дня) після лікування ритуксимабом у комбінації зі схемою FC. Немає повідомлень про відмінності стосовно частоти виникнення анемії. Повідомлялося про окремі випадки пізньої нейтропенії, що розвивалася більше ніж через чотири тижні після останньої інфузії ритуксимабу. У дослідженні препарату як лікування першої лінії при хронічному лімфолейкозі у пацієнтів із стадією С за Бінетом [Binet] більша частота побічних реакцій спостерігалася в групі лікування за схемою R-FC, ніж в групі лікування за схемою FC (R-FC 83 % проти FC 71 %). У дослідженні при рецидивуючому/рефрактерному

хронічному лімфолейкозі тромбоцитопенія 3/4 ступеня спостерігалася у 11 % пацієнтів у групі лікування за схемою R-FC порівняно з 9 % пацієнтів в групі FC.

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

Побічні реакції з боку серцево-судинної системи

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

Органи дихання

Повідомлялося про випадки інтерстиціального захворювання легень, деякі з летальним наслідком.

Неврологічні порушення

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

для схеми лікування FC), так і в дослідженнях рецидивуючого/рефрактерного захворювання (3 % для схеми лікування R-FC, 3 % для схеми лікування FC).

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

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

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

Рівні IgG

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

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

Реакції з боку шкіри

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

Субпопуляції пацієнтів (монотерапія ритуксимабом)

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

Високе пухлинне навантаження

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

Повторне лікування

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

Субпопуляції пацієнтів (комбінована терапія ритуксимабом)

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

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

Ритуксимаб у терапії ДВВКЛ/ЛБ/ВГЛ/БПЛ у дітей

Профіль безпеки ритуксимабу у дітей (віком від ≥ 6 місяців до < 18 років) з раніше не лікованою запущеною CD20-позитивною ДВВКЛ/ЛБ/ВГЛ/БПЛ загалом відповідав за типом, характером та ступенем тяжкості відомому профілю безпеки у дорослих пацієнтів з НХЛ та ХЛЛ. Додавання ритуксимабу до хіміотерапії призвело до збільшення ризику деяких подій, у тому числі інфекцій (включаючи сепсис), порівняно з тільки хіміотерапією.

Гранулематоз з поліангіїтом і мікроскопічний поліангіїт

Індукція ремісії у дорослих

В клінічному дослідженні гранулематозу з поліангіїтом і мікроскопічного поліангіїту 99 пацієнтів отримували лікування ритуксимабом (375 мг/м² один раз на тиждень протягом 4 тижнів) і глюкокортикоїдами.

Нижче вказані побічні реакції, які спостерігалися протягом 6 місяців у $\geq 5\%$ пацієнтів, які отримували ритуксимаб, і з більшою частотою ніж в групі порівняння, в пілотному клінічному дослідженні.

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

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

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

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

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

Обстеження: зниження рівня гемоглобіну (6 %).

Розлади обміну речовин та харчування: гіперкаліємія (5 %).

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: спазми у м'язах (18 %), артралгія (15 %), біль у спині (10 %), слабкість у м'язах (5 %), біль у м'язах та кістках (5 %), біль у кінцівках (5 %).

З боку нервової системи: запаморочення (10 %), тремор (10 %).

Психічні розлади: безсоння (14 %).

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: кашель (12 %), задишка (11 %), носова кровотеча (11 %), закладеність носа (6 %).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: акне (7 %).

Судинні розлади: артеріальна гіпертензія (12 %), припливи (5 %).

Підтримуюча терапія у дорослих

У додатковому клінічному дослідженні 57 пацієнтів з тяжким активним гранулематозом з поліангіїтом та мікроскопічним поліангіїтом при ремісії захворювання отримували ритуксимаб для підтримки ремісії.

Нижче вказані побічні реакції, які спостерігалися у $\geq 5\%$ пацієнтів, які отримували ритуксимаб для підтримуючого лікування гранулематозу з поліангіїтом та мікроскопічного поліангіїту, та з більшою частотою ніж в групі порівняння.

Інфекції та інвазії: бронхіт (14 %), риніт (5 %).

Загальні розлади та реакції в місці введення препарату: лихоманка (9 %), грипоподібні симптоми (5 %), периферичні набряки (5 %).

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея (7 %).

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: задишка (9 %).

Травми, отруєння та процедурні ускладнення: інфузійні реакції (12 %).

Детальна інформація про інфузійні реакції представлена в розділі «Опис окремих побічних реакцій».

Загальний профіль безпеки відповідав встановленому профілю безпеки застосування ритуксимабу за затвердженими аутоімунними показаннями, включаючи гранулематоз з поліангіїтом і мікроскопічний поліангіїт. В цілому, у 4% пацієнтів в групі ритуксимабу відзначались побічні реакції, що призводили до припинення лікування. Більшість побічних реакцій в групі ритуксимабу були слабого або помірного ступеня тяжкості. У жодного пацієнта в групі ритуксимабу не зафіксовано летальних побічних реакцій.

Найчастішими побічними реакціями були такі, що пов'язані з інфузійною реакцією та інфекціями.

У довгостроковому обсерваційному дослідженні безпеки 97 пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом отримували лікування ритуксимабом (в середньому, 8 інфузій [діапазон 1-28]) протягом до 4 років відповідно до стандартної практики та за оцінками лікаря. Загальний профіль безпеки відповідав встановленому профілю безпеки застосування ритуксимабу у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом. Жодних нових побічних реакцій не зафіксовано.

Діти

Відкрите дослідження з однією групою було проведено за участю 25 дітей з тяжким активним ГПА або МПА. Загальний період дослідження складався з 6-місячної фази індукції ремісії з мінімальним періодом спостереження протягом 18 місяців, загалом до 4,5 років. Під час фази спостереження ритуксимаб застосовували на розсуд дослідника (17 з 25 пацієнтів отримували додаткове лікування ритуксимабом). Дозволялось також супутнє лікування іншими імуносупресивними засобами.

Побічними реакціями вважались явища, що виникали з частотою $\geq 10\%$, у тому числі: інфекції (17 пацієнтів [68 %] на фазі індукції ремісії; 23 пацієнти [92 %] протягом загального періоду дослідження), інфузійні реакції (15 пацієнтів [60 %] на фазі індукції ремісії; 17 пацієнтів [68 %] протягом загального періоду дослідження) та нудота (4 пацієнти [16 %] на фазі індукції ремісії; 5 пацієнтів [20%] протягом загального періоду дослідження). Протягом всього періоду дослідження профіль безпеки ритуксимабу відповідав встановленому на фазі індукції ремісії.

Профіль безпеки ритуксимабу у дітей з ГПА або МПА відповідав за типом, характером та ступенем тяжкості відомому профілю безпеки у дорослих пацієнтів за затвердженими аутоімунними показаннями, включаючи ГПА чи МПА дорослого віку.

Окремі побічні реакції

Інфузійні реакції

Інфузійні реакції в клінічному дослідженні гранулематозу з поліангіїтом і мікроскопічного поліангіїту визначалися як будь-яке побічне явище, яке розвинулося протягом 24 годин інфузії і вважалось дослідником як пов'язане з інфузією у вибірці для оцінки безпеки. 99 пацієнтів отримували лікування ритуксимабом і у 12 (12 %) з них розвинулась щонайменше одна інфузійна реакція. Всі інфузійні реакції були 1-го або 2-го ступеня тяжкості за критеріями СТС. Найбільш поширені інфузійні реакції включали синдром вивільнення цитокінів, припливи, подразнення в горлі і тремор. Ритуксимаб застосовувалася у комбінації з внутрішньовенними глюкокортикоїдами, які можуть зменшувати частоту і тяжкість інфузійних реакцій.

Під час клінічного дослідження підтримуючої терапії у 7/57 (12 %) пацієнтів в групі ритуксимабу відзначалась щонайменше одна інфузійна реакція. Частота інфузійних реакцій була найвищою під час або після першої інфузії (9 %) та зменшилась при наступних інфузіях (< 4 %). Всі інфузійні реакції були слабкого або помірного ступеня тяжкості та більшість з них включали порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння, а також реакції з боку шкіри та підшкірної клітковини відповідно до системно-органного класу.

У клінічному випробуванні за участю дітей з ГПА або МПА повідомлені інфузійні реакції спостерігались переважно при першій інфузії (8 пацієнтів [32 %]), а потім з часом зменшувались із кількістю інфузій ритуксимабу (20 % при другій інфузії, 12 % при третій інфузії та 8 % при четвертій інфузії). Найчастішими симптомами інфузійних реакцій, про які повідомлялося на фазі індукції ремісії, були: головний біль, висип, ринорея та пірексія (8 % для кожного симптому). Спостережувані симптоми інфузійних реакцій були подібні до симптомів у дорослих пацієнтів з ГПА або МПА, які отримували ритуксимаб. Більшість інфузійних реакцій були 1 та 2 ступеню; зареєстровано 2 несерйозні інфузійні реакції 3 ступеня, а інфузійні реакції 4 або 5 ступеню не виникали. Повідомлялося про 1 серйозну інфузійну реакцію 2 ступеня (генералізований набряк, який минув при лікуванні) у одного пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»).

Інфекції

Серед 99 пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом, загальна частота інфекцій становила близько 237 на 100 пацієнто-років (95 % довірчий інтервал 197–285) через 6 місяців як первинної кінцевої точки. Інфекції були переважно легкого або помірного ступеня тяжкості і складалися переважно з інфекцій верхніх дихальних шляхів, оперізуючого герпесу і інфекцій сечовивідних шляхів. Частота серйозних інфекцій становила приблизно 25 на 100 пацієнто-років. Найбільш частою серйозною інфекцією в групі лікування ритуксимабом була пневмонія (4 %).

Під час клінічного дослідження підтримуючої терапії у 30/57 (53 %) пацієнтів в групі ритуксимабу відзначались інфекції. Частота розвитку інфекцій всіх ступенів тяжкості була однаковою в усіх групах лікування. Інфекції були переважно легкого або помірного ступеня тяжкості. Найчастіше спостерігались інфекції в групі лікування ритуксимабом і включали інфекції верхніх дихальних шляхів, гастроентерит, інфекції сечовивідних шляхів та оперізуючий лишай. Частота інфекцій, що були серйозними, була однаковою в обох групах лікування (близько 12 %). Найбільш частою серйозною інфекцією в групі лікування ритуксимабом був бронхіт легкого або помірного ступеня тяжкості.

У клінічному випробуванні за участю дітей з тяжким активним ГПА та МПА 91 % із зареєстрованих інфекцій були несерйозними та 90 % були легкими або помірними.

Найчастішими інфекціями на загальній фазі були такі: інфекції верхніх дихальних шляхів (ІВДШ) (48 %), грип (24 %), кон'юнктивіт (20 %), назофарингіт (20 %), інфекції нижніх дихальних шляхів (16 %), синусит (16 %), вірусні ІВДШ (16 %), інфекції вуха (12 %), гастроентерит (12 %), фарингіт (12 %), інфекції сечовивідних шляхів (12 %). Серйозні інфекції були зареєстровані у 7 пацієнтів (28 %) і включали грип (2 пацієнти [8 %]) та інфекції нижніх дихальних шляхів (2 пацієнти [8 %]) як найбільш часто повідомлювані явища.

Злоякісні новоутворення

В клінічному дослідженні індукції ремісії частота виникнення злоякісних новоутворень в клінічному дослідженні у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним

поліангіїтом, які отримували лікування ритуксимабом, становила 2,00 на 100 пацієнто-років на момент завершення дослідження (коли для останнього пацієнта був завершений період спостереження). За стандартизованим коефіцієнтом частоти, частота злоякісних новоутворень була подібною до такої у пацієнтів з васкулітом, що асоціювався з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами.

У клінічному випробуванні за участю дітей випадки злоякісних новоутворень під час 54-місячного періоду спостереження не реєструвались.

Побічні реакції з боку серцево-судинної системи

В клінічному дослідженні індукції ремісії кардіальні розлади спостерігалися з частотою приблизно 273 на 100 пацієнто-років (95 % довірчий інтервал 149–470) через 6 місяців як первинної кінцевої точки. Частота серйозних кардіальних явищ становила 2,1 на 100 пацієнто-років (95 % довірчий інтервал 3–15). Найчастіше повідомлялося про тахікардію (4 %) і фібриляцію передсердь (3 %) (див. розділ «Особливості застосування»).

Неврологічні явища

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

Реактивація гепатиту В

Під час післяреєстраційного застосування ритуксимабу у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом спостерігалися випадки реактивації гепатиту В, які інколи були летальними.

Гіпогаммаглобулінемія

Гіпогаммаглобулінемія (зниження рівня IgA, IgG або IgM нижче нижньої межі норми) спостерігалася у дорослих пацієнтів та дітей з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом, які отримували лікування ритуксимабом. Частота загальних інфекцій та серйозних інфекцій не збільшувалася після зниження рівня IgA, IgG або IgM. Через 6 місяців в активному контрольованому рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні з доведення відсутності переваги препарату-порівняння над досліджуваним препаратом в групі лікування ритуксимабом у 27 %, 58 % і 51 % пацієнтів з нормальним початковим рівнем імуноглобуліну спостерігалася зниження рівня IgA, IgG або IgM відповідно порівняно з 25 %, 50 % і 46 % в групі циклофосфаміду. В клінічному дослідженні підтримуючої терапії не спостерігалася значних відмінностей між двома досліджуваними групами пацієнтів щодо рівня загального імуноглобуліну, IgA, IgG або IgM.

У клінічному випробуванні за участю дітей протягом всього періоду дослідження у 3/25 (12 %) пацієнтів відзначалась гіпогаммаглобулінемія, у 18 пацієнтів (72 %) - тривале зниження рівня IgG (тобто рівень Ig нижче нижньої межі норми протягом принаймні 4 місяців) (з них у 15 пацієнтів також спостерігалось тривале зниження рівня IgM). Троє пацієнтів отримували внутрішньовенну терапію імуноглобуліном (IV-Ig). З огляду на обмеженість даних не можна зробити однозначних висновків про те, чи призводило тривале зниження рівня IgG та IgM до підвищеного ризику серйозних інфекцій у цих пацієнтів. Наслідки тривалого виснаження В-клітин у дітей невідомі.

Нейтропенія

В клінічному дослідженні індукції ремісії у 24 % пацієнтів в групі застосування ритуксимабу (один курс) і у 23 % пацієнтів в групі застосування циклофосфаміду розвинулася нейтропенія 3-го ступеня або вище за критеріями СТС. Нейтропенія не асоціювалася із відзначеним збільшенням частоти серйозних інфекцій у пацієнтів, які отримували ритуксимаб.

В клінічному дослідженні підтримуючої терапії частота розвитку нейтропенії всіх ступенів становила 0 % в групі ритуксимабу порівняно з 5 % в групі азатиоприну.

Реакції з боку шкіри та підшкірних тканин

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

Вульгарна пухирчатка

Резюме профілю безпеки в ВП-дослідженні 1 та ВП-дослідженні 2

Профіль безпеки застосування ритуксимабу в комбінації з короткостроковими низькими дозами глюкокортикоїдів для лікування пацієнтів з вульгарною пухирчаткою вивчався під час рандомізованого, контрольованого, багатоцентрового, відкритого дослідження фази 3 за участю пацієнтів з вульгарною пухирчаткою (ВП), в яке було включено 38 пацієнтів з вульгарною пухирчаткою, рандомізованих до групи ритуксимабу (ВП-дослідження 1). Пацієнти, рандомізовані до групи ритуксимабу, отримували початкову дозу 1000 мг в/в в 1-й день дослідження, а другу дозу 1000 мг в/в на 15-й день дослідження. Підтримуючі дози 500 мг в/в застосовувались через 12 та 18 місяців. Пацієнти могли приймати 1000 мг в/в в момент рецидиву.

У ВП-дослідженні 2 (рандомізоване подвійне сліпе, з подвійним маскуванням, з активним порівнянням, багатоцентрове дослідження для оцінки ефективності та безпеки ритуксимабу порівняно з мофетилу мікофенолатом (ММФ) у пацієнтів з помірною та тяжкою ВП, що потребували перорального застосування кортикостероїдів) 67 пацієнтів з ВП отримували ритуксимаб (спочатку 1000 мг внутрішньовенно в день 1, потім 1000 мг внутрішньовенно в день 15, з повтором на 24 і 26 тижні) протягом 52 тижнів.

Профіль безпеки ритуксимабу у пацієнтів з вульгарною пухирчаткою співпадав з таким у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом.

Перелік побічних реакцій

Побічні реакції, представлені нижче являли собою побічні реакції, які спостерігались з частотою $\geq 5\%$ у пацієнтів з вульгарною пухирчаткою, які приймали ритуксимаб, при $\geq 2\%$ абсолютній різниці частоти між групою, що одержувала ритуксимаб, і групою преднізону в стандартній дозі до 24-го місяця. Жоден пацієнт не припинив лікування через побічні реакції.

Побічні реакції, які спостерігалися у пацієнтів, які застосовують ритуксимаб для лікування вульгарної пухирчатки під час проведення ВП-дослідження 1 до 24-го місяця та ВП-дослідження 2 до 52-го тижня:

Інфекції та інвазії: дуже часті – інфекції верхніх дихальних шляхів; часті – герпесвірусна інфекція, оперізуючий лишай, герпес слизової оболонки ротової порожнини, кон'юнктивіт, назофарингіт, кандидоз ротової порожнини, інфекції сечовивідних шляхів.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи): часті – папілома шкіри.

Психічні розлади: дуже часті – стійкий депресивний розлад, часті – великий депресивний розлад, дратівливість.

З боку нервової системи: дуже часті – головний біль, часті – запаморочення.

З боку серця: часті – тахікардія.

З боку шлунково-кишкового тракту: часті – біль у верхній частині живота.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часті – алопеція, часті – свербіж, кропив'янка, порушення з боку шкіри.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часті – біль у м'язах та кістках, артралгія, біль у спині.

Загальні розлади та реакції в місці введення препарату: часті – втома, астения, пірексія.

Травми, отруєння та процедурні ускладнення: дуже часті – інфузійні реакції (58 %).

Інфузійні реакції ВП-дослідження 1 включали симптоми, зібрані під час наступного запланованого візиту після кожної інфузії, та побічні реакції, що спостерігались у день або через день після інфузії. Найчастіші інфузійні реакції/переважні терміни включали головний біль, озноб, високий артеріальний тиск, нудоту, астению і болі.

Найчастішими інфузійними реакціями ВП-дослідження 2 були задишка, еритема, гіпергідроз, припливи, гіпотонія/низький артеріальний тиск та висип.

Опис окремих побічних реакцій

Інфузійні реакції

Під час ВП-дослідження 1 інфузійні реакції були частими (58 %). Майже всі інфузійні реакції біли слабого або помірного ступеня тяжкості. Кількість пацієнтів, у яких спостерігались інфузійні реакції, становила 29 % (11 пацієнтів), 40 % (15 пацієнтів), 13 % (5 пацієнтів), та 10 % (4 пацієнтів) після першої, другої, третьої та четвертої інфузії, відповідно. Жоден пацієнт не припинив лікування через інфузійні реакції. Симптоми інфузійних реакцій за типом та ступенем тяжкості були аналогічні симптомам, які спостерігались у пацієнтів з гранулематозом з поліангіітом і мікроскопічним поліангіітом. У ВП-дослідженні 2 інфузійні реакції виникали переважно під час першої інфузії, та їх частота зменшувалась при подальших інфузіях: у 17,9 %, 4,5 %, 3 % та 3 % пацієнтів відзначались інфузійні реакції під час першої, другої, третьої та четвертої інфузії відповідно. У 11/15 пацієнтів, які перенесли принаймні одну інфузійну реакцію, вони були 1 або 2 ступеня тяжкості. У 4/15 пацієнтів повідомлялось про інфузійні реакції ≥ 3 ступеня, що призвели до припинення лікування ритуксимабом; у 3 з 4 пацієнтів спостерігались серйозні (небезпечні для життя) інфузійні реакції. Серйозні інфузійні реакції виникали під час першої (2 пацієнти) або другої (1 пацієнт) інфузії та минали при симптоматичному лікуванні.

Інфекції

Під час ВП-дослідження 1 у чотирнадцяти пацієнтів (37 %) в групі ритуксимабу зафіксовані інфекції, пов'язані з лікуванням, порівняно з 15 пацієнтами (42 %) в групі преднізону в стандартній дозі. Найчастіші інфекції в групі ритуксимабу включали вірус простого герпесу та інфекції, спричинені вірусами герпесу, бронхіт, інфекції сечовивідних шляхів, грибкаві інфекції та кон'юнктивіт. У трьох пацієнтів (8 %) в групі ритуксимабу зафіксовано всього 5 серйозних інфекцій (пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii*, інфекційний тромбоз, міжхребцевий дисцит, легенева інфекція, стафілококовий сепсис). У одного пацієнта (3 %) в групі преднізону в стандартній дозі зафіксована серйозна інфекція (пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii*).

У ВП-дослідженні 2 інфекції виникли у 42 пацієнтів (62,7 %) в групі ритуксимабу. Найчастішими інфекціями в групі ритуксимабу були інфекції верхніх дихальних шляхів,

назофарингіт, кандидоз ротової порожнини та інфекція сечовивідних шляхів. У 6 пацієнтів (9 %) в групі ритуксимабу були зареєстровані серйозні інфекції.

Відхилення лабораторних показників від норми

У ВП-дослідженні 2 в групі ритуксимабу дуже часто спостерігалось минуше зменшення кількості лімфоцитів, зумовлене зменшенням периферійних популяцій Т-клітин, а також минуше зниження рівня фосфору після інфузії. Вважалось, що ці реакції спричинені внутрішньовенною інфузією метилпреднізолону під час премедикації. Також часто спостерігалось зниження рівня IgG, а зниження рівня IgM – дуже часто, однак свідчень про підвищення ризику серйозних інфекцій внаслідок цих явищ не було.

Термін придатності. 36 місяців.

Термін придатності готового розчину для інфузій:

- Після асептичного розведення в розчині натрію хлориду:
Хімічна та фізична стабільність Риксатону, розведеного в 0,9 % розчині натрію хлориду, продемонстровано протягом 30 днів при зберіганні при температурі від 2 до 8 °C та після цього протягом 24 годин при кімнатній температурі (≤ 25 °C).
- Після асептичного розведення в розчині глюкози:
Хімічна та фізична стабільність Риксатону, розведеного в 5 % розчині глюкози, продемонстровано протягом 24 годин при зберіганні при температурі від 2 до 8 °C та після цього протягом 12 годин при кімнатній температурі (≤ 25 °C).

З мікробіологічної точки зору, готовий розчин для інфузій слід використати негайно. Якщо готовий розчин не використано негайно, термін придатності та умови зберігання перед застосуванням є відповідальністю користувача та зазвичай не мають перевищувати 24 години при зберіганні при температурі від 2 до 8 °C, за виключенням випадків, коли розчинення проведено в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в зовнішній картонній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати без холодильника в зовнішній упаковці при температурі 30°C до 7 днів, але не перевищуючи термін придатності для готового продукту.

Щодо умов зберігання лікарського засобу після розведення – див. розділ «Термін придатності готового розчину для інфузій».

Упаковка. По 10 мл (100 мг), або по 50 мл (500 мг) у флаконі;
по 2 або 3 флакони по 10 мл в картонній коробці;
по 1 або 2 флакони по 50 мл в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Сандоз ГмбХ – Бізнес підрозділ технологічна розробка та виробництво біологічних лікарських засобів Шафтенау (БТДМ ДПС).
2. Лек Фармацевтична компанія д.д.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1. Біохеміштрассе 10, 6336 Лангкампфен, Австрія.

2. Веровшкова 57, Любляна 1526, Словенія.

Дата останнього перегляду.