

Ритуксимаб

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2021 ж. «04» қазан
№ N043409, № N043410 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚОЛДАНУ ЖӨНІНДЕГІ НҰСҚАУЛЫҚ (ҚОСЫМША ПАРАҚ)

▼ Дәрілік препаратқа қосымша мониторинг жүргізіледі, ол қауіпсіздігі жөніндегі жаңа мәліметтерді жылдам анықтауға ықпал етеді. Бұл қауіпсіздігі жөніндегі жаңа ақпаратты қысқа мерзім ішінде анықтауға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерінен кез келген күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлап отыруын өтінеміз.

Саудалық атауы

Ритуксимаб

Халықаралық патенттелмеген атауы

Ритуксимаб

Дәрілік түрі, дозасы

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат, 10 мг/мл

Фармакотерапиялық тобы

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар. Антинеопластикалық препараттар. Антинеопластикалық басқа препараттар. Моноклональді антиденелер. Ритуксимаб.

АТХ коды L01XC02

Қолданылуы

Ритуксимаб препараты келесі аурулары бар пациенттерде қолдануға көрсетілген:

Ходжкиндік емес лимфома (ХЕЛ)

Ритуксимаб препараты фолликулярлық лимфоманың III-IV сатыларында бұрын емделмеген пациенттерде химиотерапиямен біріктірілімде емдеу үшін қолдануға көрсетілген.

Ритуксимаб

Ритуксимаб препараты фолликулярлық лимфомада индукциялық емге жауаптан кейін демеуші ем ретінде емдеу үшін қолдануға көрсетілген.

Ритуксимаб препараты фолликулярлық лимфоманың III-IV сатыларында емдеуде химиотерапияға төзімділігі анықталған жағдайда немесе екінші және химиотерапиядан кейін қайталануларда монотерапия ретінде емдеу үшін қолдануға көрсетілген.

Ритуксимаб препараты CD20-оң диффуздық В-ірі жасушалы ходжкиндік емес лимфоманы емдегенде СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) сызбасы бойынша химиотерапиямен біріктірілімде қолдануға көрсетілген.

Созылмалы лимфолейкоз (СЛЛ)

Ритуксимаб препараты қайталанатын/химиялық тұрақты созылмалы лимфолейкозды емдегенде және бұрын ем қабылдамаған пациенттерде химиотерапиямен біріктірілімде қолдануға көрсетілген.

Бұрын ритуксимабты қоса, моноклональді антиденелермен ем қабылдаған пациенттерде немесе ритуксимабты химиотерапиямен үйлесімде алдыңғы емде сезімталдығы болмаған пациенттерде препараттың тиімділігі және қауіпсіздігі жөнінде шектеулі деректер ғана бар.

Ревматоидты артрит

Ритуксимаб препараты ауыр белсенді ревматоидты артриті бар пациенттерді емдеу үшін метотрексатпен үйлесімде қолдануға көрсетілген. Басқа негізгі ревматизмге қарсы препараттардың жағымсыздығында немесе жауап жеткіліксіз болғанда, ісік некрозы факторының бір немесе бірнеше тежегіштерін қоса.

Ритуксимабты метотрексатпен үйлесімде қолданудың рентгенологиялық зерттеулері бойынша буындар зақымдануының үдеу жылдамдығы азаюына, сондай-ақ дене функциясының жақсаруына әкелетіні көрсетілді.

Полиангииті бар гранулематоз және микроскопиялық полиангиит

Ритуксимаб препараты ауыр белсенді түрдегі полиангииті бар гранулематозы (Вегенер) және микроскопиялық полиангииті бар ересек пациенттерде ремиссияны индукциялау үшін глюкокортикоидтармен үйлесімде қолдануға көрсетілген.

Қолданудың басталуына дейін қажетті мәліметтер тізбесі

Қолдануға болмайтын жағдайлар

Ходжкиндік емес лимфомасы және созылмалы лимфолейкозы бар пациенттерде қолдану қарсы көрсетілімде

- әсер етуші затқа, тышқан ақуыздарына немесе қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық;
- жедел, ауыр инфекциялық аурулар;
- айқын иммун тапшылығы бар пациенттер.

Ревматоидты артритпен, гранулематозды полиангиитпен және микроскопиялық полиангиитпен пациенттерде қолдану қарсы көрсетілімде

- әсер етуші затқа, тышқан ақуыздарына немесе қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық;
- жедел, ауыр инфекциялық аурулар;
- айқын иммунтапшылығы бар пациенттер;
- жүрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі (Нью-Йорк кардиологиялық қауымдастығының жіктеуі бойынша IV класс) немесе ауыр, бақылауға келмейтін жүрек аурулары.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Ритуксимабтың дәрілік өзара әрекеттесуі жөніндегі деректер шектеулі.

Созылмалы лимфолейкозы бар пациенттерде ритуксимабты флударабин және циклофосфамидті бірге қолдану олардың фармакокинетикалық көрсеткіштеріне әсер етпейді. Бұдан басқа, флударабин және циклофосфамидтің ритуксимабтың фармакокинетикалық көрсеткіштеріне әсері бақыланбады.

Ревматоидты артриті бар пациенттерде метотрексатпен бірге қолданудың ритуксимабтың фармакокинетикалық көрсеткіштеріне әсері болмады.

Тышқан ақуыздарына титрі анықталған аниденелері немесе антихимерлық антиденелері бар пациенттерде диагностикалау немесе емдік мақсатта моноклональді антиденелердің басқа препараттарын тағайындағанда аллергиялық реакциялар немесе аса жоғары сезімталдық реакциялары бақылануы мүмкін.

Ревматоидты артриті бар пациенттер арасында ритуксимабпен ем барысында клиникалық елеулі инфекция жиілігі 100 пациент-жылға есептегенде 6,01-ді, ал одан кейінгі ем барысында – 100 пациент-жылға 4,97-ні құрады.

Арнайы сақтандырулар

Биологиялық дәрілік заттардың қолданылуын тексеруді жақсарту үшін пациент картасында енгізілген өнімнің тауарлық атауын анық көрсету керек.

Үдемелі көп ошақты лейкоэнцефалопатия (ҮКЛ)

Ритуксимаб емінен кейін өліммен аяқталуы бар ҮКЛ дамуының өте сирек жағдайлары тіркелген. Пациенттерді ҮКЛ дамуын көрсететін неврологиялық симптомдар немесе белгілердің туындауы/өршуі жағдайларын анықтау үшін ұдайы тексеру керек. ҮКЛ дамуына күдік болған жағдайда бұл диагноз жоққа шығарылғанға дейін ем тоқтатыла тұруы тиіс. Дәрігер пациентке тексеру жүргізуі және симптомдардың жүйке жүйесі дисфункциясымен байланысы бар-жоғын анықтауы тиіс және егер байланысы бары расталса, онда бақыланған симптомдардың ҮКЛ туындауы мүмкіндігін бағалау керек. Клиникалық қажеттілік болған жағдайда неврологпен кеңесу керек.

Күмән туындаған жағдайда дұрысы контрастылы күшейткішпен МРТ-зерттеу жүргізу керек, JC вирусының ДНҚ болуына жұлын-ми сұйықтығына талдау

Ритуксимаб

және қайталап неврологиялық зерттеулер жасау керек.

Пациенттің өзі де байқамауы мүмкін симптомдарға (мысалы, когнитивтік, неврологиялық немесе психиатриялық білінулер) ерекше назар аударуы тиіс.

Пациенттерге өз серіктесіне және күтім жасаушы адамдарына алынатын ем туралы хабарлауды ұсыну керек, өйткені олар пациент өздігінен анықтай алмайтын симптомдардың туындауын байқауы мүмкін.

Пациентте ҮКЛ дамыған жағдайда Ритуксимаб препаратымен емдеуді тоқтату керек және одан әрі жаңғыртпау керек.

Иммун тапшылығы және ҮКЛ бар пациенттерде иммундық жүйе функциясын қалпына келтіруде жай-күйінің тұрақтануы немесе жақсарған жағдайлары анықталды.

Ертерек білінген ҮКЛ немесе Ритуксимаб препаратымен емдеуді ерте мерзімде тоқтата тұру сондай жай-күйінің тұрақтануын немесе нәтижесі жақсаруына әкеле алу мүмкіндігі белгісіз болып қалып отыр.

Ходжкиндік емес лимфома және созылмалы лимфолейкоз

Инфузиялық реакциялар

Ритуксимабты енгізген кезде инфузиялық реакциялар байқалды. Ритуксимаб препаратын енгізгенде инфузиялық реакциялардың дамуы цитокиндердің және/немесе басқа медиаторлардың босап шығуымен жүзеге асырылуы мүмкін. Цитокиндердің босап шығуының аса жоғары сезімталдықтың жедел реакцияларынан клиникалық тұрғыдан айырмашылығы болуы мүмкін.

Цитокиндердің босап шығу синдромын, ісіктер лизисінің синдромын, анафилактикалық реакцияларды және аса жоғары сезімталдық реакцияларын қамтитын осы реакциялар тобы төменде сипатталған.

Вена ішіне қолдануға арналған ритуксимабты тіркеуден кейін қолдану кезеңінде сипатталған, өліммен аяқталатын ауыр инфузиялық реакциялар жөнінде мәлідемелер бар. Ритуксимабтың вена ішіне алғашқы инфузиясын бастағаннан кейін 30 мин – 2 сағат шегінде реакциялар дамыған. Бұлар үшін өкпе тарапынан біліністер тән болды, кейбір жағдайларда ісіктердің тез лизисі және ісіктер лизисі синдромының біліністері, сондай-ақ артериялық қысымның төмендеуі, қызба, қалтырау, дірілдеу, есекжем, ангионевроздық ісіну және басқа да симптомдар байқалды.

Цитокиндердің босап шығуының айқындық дәрежесі ауыр синдромының бронхтың түйілуімен және гипоксиямен, сондай-ақ қызбамен, қалтыраумен, дірілмен, есекжеммен, ангионевроздық ісінумен жиі қатар жүретін ауыр елтігумен сипатталады. Бұл синдром гиперурикемия, гиперкалиемиия, гипокальциемиия, гиперфосфатемия, бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі, лактатдегидрогеназаның (ЛДГ) жоғары белсенділігі сияқты ісіктердің лизисі синдромының бірнеше біліністерімен қатар жүруі мүмкін, бұдан басқа, оның білінулері тыныс алу жедел жеткіліксіздігіне және өлімге әкелуі мүмкін. Тыныс алу функциясының жедел жеткіліксіздігі интерстициальді инфильтраци-

ямен немесе кеуде қуысының рентгенограммасында көзге көрінетін өкпенің ісінуімен қатар жүруі мүмкін. Синдром алғашқы инфузиядан кейін бір немесе екі сағат ішінде жиі көрініс береді. Өкпе функциясының жеткіліксіздігі анамнезінде бар немесе өкпенің ісіктің инфильтрациясы бар пациенттер қауіп тобында болады және ем жоғары сақтықпен жалғастырылуы тиіс.

Цитокиндердің босап шығуының ауыр синдромы дамыған кезде, препараттың инфузиясы дереу тоқтатылуы тиіс, пациенттерге белсенді симптомдық ем көрсетілуі тиіс. Симптоматиканың бастапқыдағы жақсаруы күрт нашарлаумен алмасуы мүмкін, сондықтан пациенттер ісік лизисінің және өкпе инфильтрациясының синдромы толық қайтқанша немесе бұл диагноздар алып тасталғанға дейін мұқият бақылауда болуы тиіс. Белгілер және симптомдар толық жоғалғаннан кейін пациенттерді әрі қарай емдеу сирек жағдайларда цитокиндердің босап шығуының ауыр синдромының қайтадан пайда болуына әкелді.

Ісік жүктемесі жоғары немесе айналымдағы қатерлі жасушалар саны көп ($\geq 25 \times 10^9/\text{л}$) (мысалы, созылмалы лимфолейкозда) науқастарда цитокиндердің босап шығуының өте ауыр синдромының қаупі аса жоғары болуы мүмкін, ритуксимаб препаратын мұқият бақылай отырып, аса сақтықпен тағайындау керек. Препараттың алғашқы инфузиясын мұндай науқастарға аз жылдамдықпен енгізген немесе препарат дозасын емдеудің алғашқы циклі кезінде және кейінгі циклдердің әрқайсысында, егер ритуксимаб препаратын енгізер алдында айналымдағы қатерлі жасушалар саны $> 25 \times 10^9/\text{л}$ деңгейінде сақталса, екі күнге бөлген жөн.

Жағымсыз инфузиялық реакциялардың барлық түрлері ритуксимаб қабылдаған барлық пациенттердің 77%-да байқалды (10%-да гипотензиямен және бронхтың түйілуімен қатар жүретін цитокиндердің босап шығу синдромын қоса). Бұл симптомдар, әдеттегідей, ритуксимаб инфузиясын тоқтатқанда және ыстықты түсіретін және антигистаминдік препараттармен емдегенде, сондай-ақ жекелеген жағдайларда оттегіні, физиологиялық ерітінділерді вена ішіне енгізуде, бронходилататорлармен және глюкокортикоидтармен қайтты.

Пациенттерге ақуыз препараттарын вена ішіне енгізуден кейін анафилактикалық және басқа да аса жоғары сезімталдық реакциялары тіркелді. Цитокиндердің босап шығу синдромынан айырмашылығы аса жоғары сезімталдықтың нағыз реакциялары, әдеттегідей, инфузияны бастағаннан кейін бірнеше минут ішінде пайда болады. Анафилактикалық реакциялардың және басқа да аса жоғары сезімталдық реакцияларының дамуының потенциалды мүмкін екендігіне байланысты, ритуксимаб препаратын вена ішіне енгізген кезде оларды басу үшін мына дәрілер болуы қажет: эпинефрин (адреналин), антигистаминдік және глюкокортикостероидты препараттар. Анафилактиканың клиникалық біліністері цитокиндердің босап шығу синдромының біліністерімен ұқсас (жоғарыда сипатталды).

Ритуксимаб

Аса жоғары сезімталдықпен байланысты реакциялар білінуі жөнінде мәлімдеулер, цитокиндердің босап шығуымен байланысты реакциялардың көрініс беруі жөніндегі мәлімдеулерге қарағанда, сирек болды.

Миокард инфарктісі, жүрекшелер фибрилляциясы, өкпенің ісінуі, жедел қайтымды тромбоцитопенияның даму жағдайлары тіркелді. Ритуксимаб препаратымен инфузиядан кемінде 12 сағат бұрын Ритуксимаб препаратын енгізген кезде, гипотензия дамуы мүмкін болғандықтан, гипертензияға қарсы дәрілік заттарды қабылдауға жол бермеген жөн.

Жүрек тарапынан бұзылулар

Ритуксимабты қабылдаған пациенттерде жүрекшелердің жыпылықтауын және дірілдеуін, жүрек функциясының жеткіліксіздігін және миокард инфарктісін қоса, стенокардия, аритмияның пайда болу жағдайлары байқалды. Анамнезінде жүрек аурулары бар және/немесе кардиоуыттық химиотерапия қабылдап жүрген пациенттер мұқият бақылауда болуы тиіс.

Гематологиялық уыттылық

Ритуксимаб препаратымен монотерапия миелосупрессиялық әсер бермесе де, $1,5 \times 10^9$ /л-ден азы нейтропенияда және/немесе 75×10^9 /л-ден аз тромбоцитопенияда препаратты тағайындағанда сақтық таныту қажет, өйткені оны мұндай пациенттерге клиникалық қолдану тәжірибесі шектеулі. Ритуксимаб сүйек кемігінің аутологиялық трансплантациясынан кейін 21 пациентті емдеу үшін және миелоуыттылық құбылыстарының туындауынсыз сүйек кемігі функциясының бұзылуы мүмкін басқа қауіп тобындағы пациенттерде қолданылды. Ритуксимаб препаратымен емдеу барысында нейтрофилдер мен тромбоциттер санын есептеуді қоса, шеткері қанға толық талдауды жүйелі түрде жүргізу қажет.

Инфекциялар

Ритуксимабпен емдеу кезінде пациенттерде күрделі, соның ішінде өліммен аяқталатын инфекциялық аурулар дамуы мүмкін. Ритуксимаб препаратын ауыр белсенді инфекциясы (мысалы, туберкулезі, сепсисі және оппортунистік инфекциялары) бар пациенттерге тағайындамаған жөн.

Дәрігерлер қайталанатын немесе созылмалы инфекциялық аурулары, сондай-ақ күрделі инфекциялардың дамуына бейім өзге де қатар жүретін аурулары бар пациенттерді емдеу үшін Ритуксимаб препаратын пайдаланғанда сақтық танытуы тиіс.

Ритуксимабты қабылдаған пациенттерде В гепатитінің қайта белсенділенуі, соның ішінде өліммен аяқталатын фульминантты гепатит жағдайлары тіркелді. Осы пациенттердің көбісі сондай-ақ цитоуытты химиотерапия қабылдаған. Қайталанатын/рефрактерлі созылмалы лимфолейкозы бар пациенттер популяциясындағы бір зерттеуден алынған қолда бар шектеулі ақпарат ритуксимабпен емдеу В гепатиті инфекциясының нәтижесін де нашарлатуы мүмкін деп болжам жасауға мүмкіндік береді. Ритукси-

маб препаратын тағайындар алдында барлық пациенттер В гепатитіне скринингтен өтуі тиіс. Тестілердің ең аз жинағына HbsAg және HbcAb анықтау қамтылуы тиіс; жергілікті нұсқауларға сәйкес тестілер тізімі толықтырылуы мүмкін. Ритуксимаб препаратын белсенді В гепатиті бар пациенттерді емдеу үшін қолданбаған жөн. В гепатитінің кез келген оң серологиялық маркерлері бар пациенттер ритуксимабты қолданар алдында гепатолог дәрігерден кеңес алғаны жөн; осындай пациенттерге қатысты тиісті мониторинг жүргізу және жергілікті стандартқа сәйкес В гепатиті вирусының қайта белсенділенуінің профилактикасы бойынша шаралар қолдану қажет.

Ходжкиндік емес лимфомасы және созылмалы лимфолейкозы бар пациенттерде ритуксимабты қолданған кезде өте сирек жағдайларда ҮКЛ даму жағдайлары байқалды. Көптеген пациенттер ритуксимабты химиотерапиямен үйлестіріп немесе гемопоэздік дің жасушалардың трансплантациясымен үйлестіріп қабылдады,

Иммунизация

Ходжкиндік емес лимфомасы және созылмалы лимфолейкозы бар пациенттерде ритуксимабпен емдеуден кейін тірі вирустық вакциналармен иммунизациялаудың қауіпсіздігі зерттелген жоқ, тірі вирустық вакциналармен вакцинация ұсынылмайды. Бұндай пациенттерге белсенділігі жойылған вакциналармен вакцинация жасалуы ықтимал, бірақ вакцинациядан кейінге жауап әлсіретілуі мүмкін. Қатерлілігі төмен дәрежедегі ходжкиндік емес лимфомасы бар пациенттерде рандомизацияланбаған зерттеулерде сіреспе анатоксинін және KHL-неоантигенін (KHL - фиссурелия моллюскасының гемоцианині) енгізуге жауап беру жиілігінің, ритуксимаб қабылдаған пациенттермен салыстырғанда төмендегені байқалды (сәйкесінше, 81%-ге қарсы 16% және 76%-ға қарсы 4% (бағалау критерийлері – антидене титрінің 2 еседен астамға жоғарылауы). Осы деректер аурудың ұқсастығын ескерсек, созылмалы лимфолейкозы бар пациенттер үшін алынуы мүмкін деп жорамалданады, бірақ осы бағытта клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ. Алайда, антигендер жинағына (*Streptococcus pneumoniae*, *Influenza A*, паротит, қызамық, желшешек) антидене титрінің орташа шамасы ритуксимабпен емдеуден кейін емге дейінгі деңгеймен салыстырғанда ең кемінде 6 ай ішінде өзгерген жоқ.

Тері реакциялары

Ритуксимабпен емдегенде бірқатар жағдайларда өліммен аяқталатын уытты эпидермальді некролиз (Лайелл синдромы) және Стивенс-Джонсон синдромы сияқты ауыр тері реакцияларының даму жағдайлары тіркелді. Осындай реакциялар және олардың Ритуксимаб препаратын қолданумен байланысты екендігіне күмән пайда болған жағдайда емдеуді тоқтатқан және әрі қарай қайта жаңғыртпаған жөн.

Ритуксимаб

Ревматоидты артрит, полиангиитпен гранулематоз және микроскопиялық полиангиит

Бұрын метотрексатпен ем қабылдамаған, ревматоидты артриті бар пациенттер

Науқастардың бұл тобында пайда-қауіпінің жағымды арақатынасы жөнінде нақты деректердің жоқ болуына байланысты, препаратты бұрын метотрексат қабылдамаған ревматоидты артриті бар пациенттерді емдеу үшін ритуксимаб пайдалану ұсынылмайды.

Инфузиялық реакциялар

Ритуксимаб енгізгенде инфузиялық реакциялар бақыланды. Ритуксимаб препаратын енгізгенде инфузиялық реакциялардың дамуы цитокиндердің және/немесе басқа медиаторлардың босап шығуымен шартталуы мүмкін. Тіркеуден кейінгі бақылауда ревматоидты артриті бар науқастарда өліммен аяқталатын ауыр инфузиялық реакциялар тіркелді. Ревматоидты артриті бар пациенттер қатыстырылған клиникалық зерттеулер жағдайында инфузиялық реакциялар көптеген жағдайларда жеңіл немесе орташа дәрежедегі ауырлықта болды. Жиірек бақыланған аллергиялық реакциялар: бас ауыру, қышыну, тамақтың жыбырлау сезімі, ысынулар, бөртпелер, есекжем, артериялық қысымның жоғарылауы және қызба. Инфузиялық реакциялар кез келген емдеу курсының алғашқы инфузиясынан кейін, екінші инфузиядан кейінгіге қарағанда, жиі байқалды; орындалған курстардың саны артуына қарай реакциялар жиілігі азайды. Инфузиялық реакциялар әдетте ритуксимаб енгізуді баяулатудан немесе тоқтата тұрудан кейін және дәрі-дәрмектік (ыстық түсіретін, антигистаминдік дәрілермен және қажет болғанда, оттегіні, тұз ерітінділерін, бронходилататорларын, глюкокортикостероидтарды вена ішіне енгізу) ем тағайындаудан кейін тоқтаған. Жүрек-қантамыр жүйесінің аурулары бар, сондай-ақ жүрек және өкпе тарапынан жағымсыз реакциялар бұрын байқалған пациенттерді мұқият бақылау қажет. Инфузиялық реакциялар дамығанда, олардың ауырлығына және қажетті емге байланысты, ритуксимаб енгізуді уақытша тоқтата тұрған немесе тоқтатқан жөн. Көптеген жағдайларда симптоматикасы толық жоғалғаннан кейін инфузияны бұрынғының 50%-ын құрайтын жылдамдықпен (мысалы, сағатына 100 мг орнына сағатына 50 мг) қайта бастауға болады. Ритуксимаб препаратын енгізгенде аса жоғары сезімталдық реакциялары дамуы мүмкіндігіне байланысты оларды басу үшін дәрі болуы тиіс: эпинефрин (адреналин), антигистаминдік және глюкокортикостероидты препараттар. Айқындығы орташа жүрек жеткіліксіздігі (NYHA жіктеуі бойынша III класы) немесе ауыр бақыланбайтын жүрек-қантамыр аурулары бар пациенттерді емдеу үшін ритуксимаб қолданудың қауіпсіздігі туралы деректер жоқ. Ритуксимаб алған бұрыннан жүрек ишемиясымен пациенттерде тиісті жай-күй симптомдарының, мысалы стенокардия, сондай-ақ жүрекшенің дірілдеуі мен жыпылықтауы пайда болғаны бақыланды. Жүрек аурулары немесе алдыңғы жүрек-өкпелік

жағымсыз реакциялары бар пациенттер Ритуксимаб препаратымен емделу кезеңінде ерекше назар аударуды талап етеді және ем мүмкіндігін қарастырғанда оларда жүрек-қан тамыр асқынулары даму қаупі ескерілуі тиіс. Препарат енгізу кезеңінде оларды мұқият бақылау керек.

Гипотензия даму мүмкіндігінен, Ритуксимаб препаратының инфузиясының алдында кемінде 12 сағат бұрын гипертензияға қарсы дәрілік заттарды қабылдаудан бас тарту керек.

Гранулематозды полиангиитпен және микроскопиялық полиангиитпен пациенттердегі инфузиялық реакциялар ревматоидты артритімен пациенттердегі клиникалық зерттеулер аясында бақыланғанмен ұқсас болды.

Жүрек тарапынан бұзылулар

Ритуксимабпен емдеу аясында стенокардия немесе аритмия (жүрекше дірілдеуі және фибрилляциясы), жүрек жеткіліксіздігі немесе миокард инфарктісі дамуының мүмкіндігіне байланысты анамнезде жүрек аурулары бар пациенттерді мұқият бақылау талап етіледі.

Инфекциялар

Ритуксимаб препаратының әсер ету механизмін және қалыпты иммундық жауапты ұстап тұруда В-лимфоциттердің маңызды рөлін ескере отырып, Ритуксимаб препаратымен емделу салдарынан пациенттердің инфекция жұқтыру қаупі жоғарылығын болжауға болады. Ритуксимабпен емдеу барысында пациенттерде күрделі инфекциялық аурулар пайда болуы, оның ішінде өліммен аяқталуы мүмкін. Ритуксимаб препаратын белсенді ауыр инфекциялары немесе айқын иммун тапшылығы (CD4+, CD8+ жасушалардың өте төмен деңгейі) бар пациенттерге тағайындауға болмайды.

Анамнезінде қайталанатын немесе созылмалы инфекциясы бар немесе күрделі инфекциялар, мысалы гипогаммаглобулинемия дамуына бейім жағдайлар болғанда пациенттерге Ритуксимаб препаратын тағайындау туралы мәселені шешуде сақ болу керек.

Ритуксимаб препаратымен ем бастар алдында иммуноглобулиндер деңгейін анықтау ұсынылады. Ритуксимаб препаратымен емнен кейін туындаған инфекция белгілері бар пациенттерді мезгілінде зерттеу және тиісті түрде емдеу керек. Ритуксимаб препаратының содан кейінгі курсынан соң пациенттер қайта зерттелуі тиіс, инфекциялық аурулардың туындау қаупі бағалануы тиіс. Ревматоидты артриті және аутоиммундық аурулары, оның ішінде жүйелі қызыл жегі және васкулиті бар науқастарды емдеу үшін ритуксимаб пайдаланудан кейін ҮКЛ өліммен аяқталатын өте сирек жағдайлары тіркелді.

В гепатиті

Ревматоидты артриті, полиангиитпен гранулематоз және микроскопиялық полиангииті бар пациенттерде ритуксимабты қолданғанда, В гепатитінің активациялану жағдайлары (оның ішінде өліммен аяқталуы бар) бақыланды. Ритуксимаб препаратын тағайындау алдында барлық пациенттерге В гепатиті

Ритуксимаб

вирусы болуын анықтауға скрингтен өткені жөн. Тестілердің ең төмен жиілігіне HBsAg және HBeAb анықтау қамтылуы тиіс, тестілер тізімі жергілікті нұсқауларға сай толықтырылуы мүмкін. В гепатиті белсенді пациенттерге Ритуксимаб препаратын ем үшін қолдануға болмайды. В гепатитінің оң серологиялық маркерлері бар пациенттер Ритуксимаб препаратын қолданар алдында дәрігер-гепатологтен кеңес алғаны жөн; осындай пациенттерге қатысты тиісті мониторинг жүргізу және В гепатиті вирусы реактивациялануының профилактикасы жөнінде жергілікті стандарттарға сәйкес шаралар қолдану қажет.

Кешеуілдеген нейтропения

Ритуксимаб препаратының әрбір курсы алдында, емдеуді аяқтағаннан кейін 6 ай кезең ішінде жүйелі түрде және инфекция белгілері пайда болған жағдайда нейтрофилдердің санын өлшеу ұсынылады.

Тері реакциялары

Ритуксимабпен емдегенде уытты эпидермальді некролиз (Лайелл синдромы) және Стивенс-Джонсон синдромы сияқты ауыр тері реакцияларының дамуы, бірқатар жағдайларда өліммен аяқталу жағдайлары тіркелді. Осындай реакциялар анықталғанда және олардың Ритуксимаб препараты еміне байланыстылығына күдік болғанда емді тоқтатқан жөн және жаңғыртуға болмайды.

Иммунизация

Ритуксимаб препаратын қолданар алдында пациенттің вакцинальді статусын зерттеген және иммунизация бойынша тиісті нұсқауларға сай әрекет еткен жөн. Вакцинацияны Ритуксимаб препаратын бірінші енгізуге дейін кем дегенде 4 апта бұрын аяқтаған жөн.

Ритуксимаб препаратымен емдеуден кейін тірі вирустық вакциналармен иммунизация жасаудың қауіпсіздігі зерттелген жоқ. Ритуксимаб препаратымен емдеу кезінде немесе шеткері В-жасушалар саны өте төмендеген кезде тірі вирустық вакциналармен вакцинация жасауға болмайды.

Белсенділігі жойылған вакциналармен вакцинация жасалуы мүмкін, алайда бұндай вакциналарға жауап беру жиілігі төмендеуі мүмкін.

Ритуксимабен және метотрексатпен 6 ай емдегеннен кейін, метотрексатпен монотерапиямен салыстырғанда, полисахаридтік пневмококктік вакцинаны енгізуге (82%-ға қарағанда 43%, пневмококке антиденелердің ең кемінде 2 серотипі ретінде), КНЛ-неоантигенді (тиісінше 93%-ға қарағанда 47%) енгізуге жауап беру жиілігінің де төмендеуі байқалды, ревматоидты артриті бар пациенттердегі клиникалық рандомизацияланған зерттеулерде сіреспе анатоксинін (42%-ға қарағанда 39%, тиісінше) енгізуге жауап жиілігі ұқсас болғаны бақыланды.

Қажет болған жағдайда Ритуксимаб препаратымен емдеу кезінде белсенділігі жойылған вакциналармен вакцинация емдеу курсы қайталаудан кем дегенде 4 апта бұрын аяқталуы тиіс.

Ритуксимабпен ем алған, ревматоидты артритпен және Streptococcus

pneumonia, Influenza, паротитке, қызамыққа, желшешекке және сіреспелік анатоксиге антидене титрі оң болған пациенттер саны ритуксимаб препаратымен емдеуге дейін және емдеу басталғаннан кейін 1 жылдан соң да өзгерген жоқ.

Қатарлас жүретін және (немесе) әрі қарай ревматоидты артритте ревматизмге қарсы басқа препараттарды пайдаланумен ем

Ритуксимаб препаратын «Ревматоидты артриттің» қолданылуы мен дозалануы бөлімінде көрсетілгеннен айырмашылығы бар ревматизмге қарсы препараттарды біріктіріп емдеуге ұсынылмайды. Басқа ревматизмге қарсы препараттарды (оның ішінде ИНФ тежегіштерін және басқа да биопрепараттарды) бірізді қолданудың қауіпсіздігін толық бағалау үшін қажетті клиникалық зерттеулердің деректерінің көлемі ритуксимабпен емнен кейін шектеулі. Қолда бар мәліметтер бұрын ритуксимаб алған, ал соңынан ауру барысын өзгерткен ем алған науқастарда клиникалық елеулі инфекциялар даму жиілігі өзгеріссіз қалады деп қорытынды жасауға мүмкіндік береді. Алайда егер Ритуксимаб препараты емінен кейін дереу биологиялық агенттер және (немесе) негізгі препараттар пайдаланылса инфекция белгілерін анықтау үшін пациенттерді мұқият бақылау керек.

Қатерлі жаңа түзілімдер

Иммуномодуляциялаушы препараттарды қолдану қатерлі жаңа түзілімдер туындау қаупін арттыруы мүмкін.

Ревматоидты артритпен бар науқастарды емдеу үшін ритуксимаб қолданудың шектеулі тәжірибесіне негізделген деректер, қолдану қатерлі жаңа түзілімдер туындау қаупінің болжамды жоғарылауы туралы нақтылауға мүмкіндік бермейді. Дегенмен дәл осы уақытта ауқымды ісіктердің дамуының болжамды қаупі жоққа шығарылуы мүмкін емес.

Жүктілік және лактация кезеңінде қолданылуы

В-жасушаларының пулы азайған пациенттердің организмінен ритуксимабтың шығарылу кезеңінің ұзақ болуына байланысты, Ритуксимаб препаратымен емделу кезеңінде және оны аяқтағаннан кейін 12 ай бойы бала туа алатын жастағы әйелдер контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы тиіс.

G иммуноглобулиндер (IgG) плаценталық бөгет арқылы еруге қабілетті.

Ритуксимаб препаратын әйелдерге жүктілік кезінде тағайындағанда жаңа туған нәрестелерде В-жасушалар деңгейі клиникалық зерттеулерде зерттелген жоқ.

Анасы жүктілік кезінде ритуксимаб қабылдаған кейбір жаңа туған нәрестелерде В-жасушалары пулының уақытша азайғаны және лимфоцитопения байқалды. Жүкті әйелдерде препараттың тиімділігі және қауіпсіздігі айғақталған жоқ. Осы себепті болжамды пайдасы қаупінен астам болатын жағдайлардан басқа кезде, Ритуксимаб препаратын жүкті әйелдерге тағайындамаған жөн.

Ритуксимабтың емшек сүтімен бірге бөлініп шығатыны-шықпайтыны белгісіз. Анасының қаны айналымында жүретін IgG класқа жататын иммуноглобулиндердің емшек сүтімен бөлініп шығатынын ескере отырып, Ритуксимаб

Ритуксимаб

препаратымен емдеу кезінде және емдеуден кейін 12 ай ішінде емшек емізуді тоқтатқан жөн.

Зерттеулерде ритуксимабтың ұрпақ өрбіту ағзаларына жағымсыз әсері байқалған жоқ.

Препараттың көлік құралын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері

Ритуксимаб препаратының, фармакологиялық белсенділігі және сипатталған жағымсыз құбылыстары осындай ықпалды болжауға негіз бермегенмен, машиналарды және механизмдерді басқару және олармен жұмыс жасау қабілетіне ықпалын тигізетіні-тигізбейтіні белгісіз.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Ритуксимаб препаратын енгізуді тәжірибелі медицина қызметкерінің мұқият бақылауымен және реанимациялық шараларды жүргізу үшін қажетті жағдайлар болғанда жүзеге асырған жөн.

Ритуксимаб препаратының әрбір инфузиясы алдында премедикация жүргізу қажет (ыстықты түсіретін препарат, мысалы, парацетамол, және антигистаминдік препарат, мысалы, дифенгидрамин).

Ходжкиндік емес лимфомасы және созылмалы лимфолейкозы бар пациенттерге премедикация құрамына глюкокортикостероидтарды қосу қажет, егер олар ритуксимаб препаратымен бірге химиялық ем сызбасының құрамында қолданылмайтын болса.

СЛЛ бар пациенттерде ісік лизисі синдромының пайда болу қаупін төмендету үшін жеткілікті гидратацияны профилактикалық қамтамасыз ету және ем басталардан 48 сағат бұрын урикоstaticтерді енгізу ұсынылады. СЛЛ бар және лимфоциттердің $> 25 \times 10^9 / л$ деңгейі болатын пациенттерде жедел инфузиялық реакциялардың жиілігі мен ауырлығын және/немесе цитокиндердің босап шығу синдромын төмендету үшін Ритуксимаб препаратының инфузиясына дейін қысқа уақыт ішінде 100 мг дозада преднизонды/преднизолонды вена ішіне енгізу ұсынылады.

Ревматоидты артриті бар пациенттерге инфузиялық реакциялардың жиілігін және ауырлығын азайту немесе болдырмау үшін Ритуксимаб препаратын қолданудан 30 минут бұрын премедикация ретінде 100 мг метилпреднизолонды вена ішіне енгізу керек.

Полиангиитпен гранулематозы немесе микроскопиялық полиангииті бар пациенттерде Ритуксимаб препаратын алғашқы қолдануға дейін метилпреднизолонды күн сайын 1000 мг-ден 1-ден 3 күнге дейін вена ішіне енгізу ұсынылады (метилпреднизолонның соңғы дозасы Ритуксимаб препаратының алғашқы инфузиясы күні енгізілуі мүмкін). Содан кейін Ритуксимабты қолдану кезінде және қолданғаннан кейін преднизолонды күніне 1 мг/кг дозада ішу арқылы (күніне 80 мг-ден асырмай; преднизолон дозасын толық тоқтатқанға дейін

біртіндеп төмендетеді, дозаны төмендету қарқыны нақты клиникалық жағдаймен анықталады) тағайындау керек.

Қажет болған жағдайда Ритуксимаб препаратымен емдеу кезінде және одан кейін полиангиитпен және микроскопиялық полиангиитпен грануломатозы бар пациенттерге пневмоцистік пневмонияның (P. jirovecii туындаған пневмония) дамуына қарсы профилактикалық шаралар жүргізу ұсынылады.

Пациентке тағайындалғанға сәйкес келетін препарат енгізілетініне көз жеткізу үшін, препараттың затбелгісін тексеру қажет.

Дозалау режимі

Ходжкиндік емес лимфома

Фолликулярлы ходжкиндік емес лимфома

Біріктірілген ем

Ритуксимаб препаратының бұрын емделмеген пациенттерді немесе қайталанған/рефрактелі фолликулярлық лимфомасы бар пациенттерді индукциялық емдеу үшін химиялық еммен бірге ұсынылатын дозасы бір циклге дене бетінің ауданына 375 мг/м² құрайды, 8 циклге дейін.

Глюкокортикоидты гормондарды пайдаланған химиялық ем жағдайында Ритуксимаб препаратын химиялық емнің әрбір циклінің бірінші күні химиялық емнің глюкокортикоидты компонентін енгізгеннен кейін қолдану керек.

Демеуші ем

- Фолликулярлы лимфомасы бар бұрын емделмеген пациенттер. Ритуксимаб препаратының фолликулярлық лимфомасы бар бұрын емделмеген, индукциялық емге жауап берген пациенттердегі демеуші емге қолдану үшін ұсынылатын дозасы 2 айда 1 рет дене бетінің ауданына 375 мг/м² құрайды (демеуші емді индукциялық емнің соңғы дозасынан кейін 2 ай өткен соң бастау керек), аурудың үдеу белгілері пайда болғанға дейін немесе екі жылдан асырмай.

- Қайталанған/рефрактерлі фолликулярлық лимфомасы бар пациенттер.

Индукциялық емге жауап берген қайталанған/рефрактерлі фолликулярлық лимфомасы бар пациенттерде демеуші емге қолдану үшін Ритуксимаб препаратының ұсынылатын дозасы 3 айда 1 рет дене бетінің ауданына 375 мг/м² құрайды (демеуші емді индукциялық емнің соңғы дозасынан кейін 3 ай өткен соң бастау керек), аурудың үдеу белгілері пайда болғанға дейін немесе екі жылдан асырмай.

Монотерапия

- Қайталанған/рефрактерлі фолликулярлық лимфомасы бар пациенттер.

III-IV сатыдағы химиялық тұрақты фолликулярлық лимфомасы бар ересек

Ритуксимаб

пациенттерде индукциялық ем үшін немесе химиялық ем жүргізгеннен кейін екінші және кейінгі қайталануларды емдеу үшін Ритуксимаб препаратының монотерапия ретінде қолдануға ұсынылатын дозасы дене бетінің ауданына 375 мг/м^2 құрайды, вена ішіне аптасына бір рет төрт апта бойы.

Ритуксимабпен алдыңғы монотерапиялық емге жауап берген қайталанған/рефрактерлі фолликулярлық лимфомасы бар пациенттерде монотерапия ретінде қолдану үшін Ритуксимаб препаратының ұсынылатын дозасы дене бетінің ауданына 375 мг/м^2 құрайды, вена ішіне аптасына бір рет төрт апта бойы.

Диффузиялы В-ірі жасушалы ходжкиндік емес лимфома

Ритуксимаб препаратын СНОР сызбасы бойынша химиялық еммен біріктіріп қолдану керек. Ұсынылатын доза химиялық емнің глюкокортикостероидты компонентін СНОР сызбасы бойынша вена ішіне енгізгеннен кейін химиялық емнің әрбір циклінің бірінші күні 375 мг/м^2 құрайды, 8 цикл. Ритуксимабты басқа химиялық ем сызбаларымен біріктіріп қолданудың диффузиялы В-ірі жасушалы ходжкиндік емес лимфоманы емдеу үшін қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ.

Емдеу кезінде препараттың дозасын түзету.

Ритуксимаб препаратының дозасын төмендету ұсынылмайды. Химиялық емді Ритуксимаб препаратымен біріктіріп қолданған кезде химиялық емнің компоненттерінің дозасын стандартты сызбалар бойынша төмендетуге болады.

Созылмалы лимфолейкоз

Ритуксимаб препаратының химиялық еммен біріктіруге ұсынылатын дозасы (қайталанған/рефрактерлі лимфолейкозда бұрын ем алмаған пациенттерде) бірінші циклдің 0 күні 375 мг/м^2 құрайды, содан кейін әрбір келесі циклдің 1-ші күні 500 мг/м^2 , 6 цикл. Химиялық емді Ритуксимаб препаратын енгізгеннен кейін жүргізеді.

Ревматоидты артрит

Ритуксимаб препаратымен емдеу курсы әрқайсысы 1000 мг вена ішілік екі инфузиядан тұрады. Ритуксимаб препаратын енгізудің ұсынылатын режимі: бірінші инфузия вена ішіне 1000 мг дозада; қайталанған вена ішілік инфузия 1000 мг дозада 2 аптадан кейін орындалуы тиіс.

Одан арғы курстарды жүргізу қажеттілігі алдыңғы курстан кейін 24 апта өткен соң бағалануы керек.

Бұл мерзімдерде қайталап емдеуді аурудың қалдық белсенділігі сақталғанда ғана жүргізу керек, олай болмаса қайталап емдеуді аурудың белсенділігі қайта жаңғырғанға дейін кейінге қалдыру керек.

Ритуксимабтың тиімділігі туралы қолда бар деректер клиникалық жауаптың,

әдетте, емдеудің бастапқы курсының 16-24 аптасы ішінде жететінін көрсетеді. Осы уақыт кезеңі ішінде жағымды емдік әсер белгілері болмаған пациенттер үшін емді жалғастыру қажеттілігі мұқият қайта қарастырылуы тиіс.

Полиангиитпен гранулематоз және микроскопиялық полиангиит

Полиангиитпен гранулематоздың немесе микроскопиялық полиангииттің ремиссиясын индукциялауға бағытталған ем үшін Ритуксимаб препаратының ұсынылатын дозасы: дене бетінің ауданына 375 мг/м^2 , вена ішіне аптасына 1 рет төрт апта бойы (барлығы 4 инфузия).

Ритуксимаб препаратымен ремиссия индукциясынан кейін демеуші емді Ритуксимаб препаратын алдыңғы енгізгеннен кейін кемінде 16 апта өткен соң бастау керек.

Емдеу стандарттарына сәйкес ремиссиясы басқа иммуносупрессанттармен индукциялағаннан кейін Ритуксимаб препаратымен демеуші емді ремиссияға жеткеннен кейін төрт апталық кезең ішінде бастау керек.

Ритуксимаб препаратын 2 апта аралықпен 500 мг-ден вена ішіне екі инфузия түрінде енгізу керек, содан кейін әрбір 6 айда 500 мг вена ішіне инфузия енгізу керек. Ремиссияға жеткеннен кейін (клиникалық белгілер мен симптомдардың болмауы) пациенттер Ритуксимаб препаратын кемінде 24 ай бойы алуы тиіс. Қайталану қаупі жоғары пациенттерде емдеуші дәрігер Ритуксимаб препаратымен демеуші ем жүргізудің неғұрлым ұзақ кезеңі – 5 жылға дейін мүмкіндігін қарастыруы тиіс.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

Ритуксимабты 18 жасқа дейінгі балаларға қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталған жоқ. Мәліметтер жоқ.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерді (65 жастан асқан) емдегенде препараттың дозасын түзету қажет емес.

Енгізу әдісі мен жолы

Ритуксимаб препаратының қажетті мөлшерін асептикалық жағдайларда алады және инфузиялық құтыда (пакетте) инфузияға арналған 0,9% натрий хлориді ерітіндісімен немесе 5% декстроза ерітіндісімен есептелген концентрацияға (1-4 мг/мл) дейін сұйылтады (ерітінділер стерильді және апиrogenді болы тиіс). Араластыру үшін көбіктенуіне жол бермей құтыны (пакетті) абайлап төңкереді. Енгізер алдында ерітіндіде бөгде қосындылардың жоқтығын және түсінің өзгермегенін қарап тексереді.

Дәрігер ерітіндінің дайындалуына, дайын ерітіндінің пайдаланғанға дейінгі сақтау мерзімі мен шарттарына жауап береді.

Ритуксимаб

Ритуксимаб препаратының құрамында консерванттар жоқ болғандықтан, дайындалған ерітіндіні дереу пайдалану қажет.

Дайындалған инфузиялық ерітінді бөлме температурасында 12 сағат бойы немесе 2-ден 8° С-ге дейінгі температурада 24 сағатқа дейін физикалық және химиялық тұрғыда тұрақты.

Ритуксимаб препаратының дайындалған ерітіндісін вена ішіне тамшылатып, жеке катетер арқылы енгізеді. **Препаратты вена ішіне сорғалатып немесе болюстік түрде енгізуге болмайды!**

Цитокиндердің босап шығу синдромының пайда болу мүмкіндігін анықтау үшін пациенттер бақылауда болуы тиіс.

Пациенттерде ауыр реакциялар пайда болған жағдайда (тыныс алудың қиындауы, бронх түйілуі, гипоксия) инфузияны дереу тоқтату керек. Ходжкиндік емес лимфомасы бар пациенттер тиісті зертханалық талдауларды, сондай-ақ өкпедегі инфильтрациялық өзгерістерді анықтау үшін кеуде қуысына рентгенография жүргізуді қоса, ісік лизисі синдромын анықтау үшін тексерілуі керек. Барлық симптомдар басылғанша, зертханалық талдаулардың нәтижелері және кеуде қуысына рентгенография кезінде анықталған өзгерістер қалпына келгенше емдеу қайта жаңғыртылмауы керек. Осы шарттар сақталған жағдайда емдеуді жаңғыртуға болады, бірақ препараттың бірінші дозасының инфузия жылдамдығы кем дегенде 2 есеге азайтылуы тиіс. Ауыр жағымсыз реакциялар қайта пайда болған жағдайда нақты жағдайдың ерекшелігін ескере отырып, емдеуді жалғастырудың мақсатқа сай болу мәселесін қарстыру керек. Жеңіл және орташа инфузиялық реакциялар пайда болғанда көп жағдайларда препаратты енгізу жылдамдығын азайту жеткілікті. Пациенттің жай-күйі жақсарса препаратты енгізу жылдамдығын арттыруға болады.

Бірінші инфузия

Препараттың бірінші инфузиясының ұсынылатын жылдамдығы: 50 мг/сағ; алғашқы 30 минут өткен соң, жылдамдықты әр 30 минут сайын ең жоғарғы 400 мг/сағ дейін 50 мг/сағаттан арттыруға болады.

Келесі инфузиялар

Қолдануға болатын барлық жағдайлар үшін

Келесі дозалар үшін Ритуксимаб инфузиясының жылдамдығы 100 мг/сағаттан басталуы және ең жоғарғы 400 мг/сағ дейін әр 30 минут сайын 100 мг/сағат арттырылуы мүмкін.

Тек қана ревматоидты артритте

Келесі инфузиялардың баламалы жылдамдатылған режимі.

Егер пациенттерде Ритуксимабтың 1000 мг дозадағы (инфузия жылдамдығын түзетудің стандартты режимі) бірінші инфузиясында ауыр инфузиялық реакциялардың пайда болғаны байқалмаса, препараттың инфузия жылдамдығын екінші және келесі инфузияларда препараттың дәл сол концентрациясында (4 мг/мл 250 мл көлемінде) арттыруға болады. Инфузияның бастапқы жылдам-

дығы алғашқы 30 минутта 250 мг/сағ болуы тиіс, содан кейін жылдамдықты келесі 90 минут ішінде 600 мг/сағ дейін арттыруға болады. Егер жылдамда-тылған инфузия жағымды болса, бұл енгізу режимін келесі инфузиялар кезін-де де пайдалануға болады.

Клиникалық мәні бар жүрек-қантамыр аурулары, оның ішінде аритмиясы бар пациенттерде, немесе биопрепараттармен, оның ішінде ритуксимабпен кез келген алдыңғы ем барысында күрделі инфузиялық реакциялар болғанда ин-фузия жылдамдығын арттыру ұсынылмайды.

Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар

Адамдардағы клиникалық зерттеулер аясында ұсынылғаннан астам дозаларда ритуксимаб қолданудың шектеулі тәжірибесі бар. Ең жоғары доза 5000 мг (2250 мг/м²) клиникалық зерттеулер аясында созылмалы лимфолейкозы бар пациенттерге жоғарылататын дозада тағайындалды, қауіпсіздігі бойынша қо-сымша деректер алынған жоқ.

Артық дозалануы анықталған жағдайда препарат инфузиясын дереу тоқтату керек және пациенттің жай-күйін мұқият бақылау керек.

Тіркелгеннен кейінгі бақылауда ритуксимабпен артық дозалануының бес жағдайы туралы мәлімделді. Үш жағдайда жағымсыз құбылыстар туралы ха-барланбады. Артық дозалануының асқынулары арасында тұмауға ұқсас сим-птомдар байқалды (ритуксимаб дозасы 1,8 г) және өліммен аяқталған тыныс алу жеткіліксіздігі (ритуксимаб дозасы 2,0 г).

Дәрілік препаратты стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағым-сыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау керек шара-лар

Ходжкиндік емес лимфомада және созылмалы лимфолейкозда қолданылуы

Ходжкиндік емес лимфоманы және созылмалы лимфолейкозды емдеген кезде-гі ритуксимабтың қауіпсіздік бейіні клиникалық сынақтар мен тіркеуден кей-інгі бақылаулардың мәліметтері негізінде анықталған. Пациенттер ритуксима-бпен монотерапия (индукциялық ем немесе индукциялықтан кейінгі демеуші ем) немесе ритуксимабпен химиялық емнің біріктірілімін алды.

Ритуксимабты қабылдаған пациенттердегі ең жиі байқалған жағымсыз ре-акциялар пациенттердің көпшілігінде бірінші инфузия кезінде пайда болған инфузиялық реакциялар болды. Инфузиямен байланысты симптомдардың жиілігі келесі инфузияларда едәуір азаяды және ритуксимабтың сегізінші ин-фузиясынан кейін 1%-дан азды құрайды.

Инфекциялық асқынулардың (көбінесе бактериялық және вирустық табиға-тымен) дамуы ХЕЛ бар пациенттерде клиникалық зерттеулерде шамамен 30-55%, СЛЛ бар пациенттерде клиникалық зерттеулерде 30-50% байқалды.

Ритуксимаб

Ең көп таралған күрделі жағымсыз дәрілік реакциялар:

- Инфузиялық реакциялар (оның ішінде цитокиндердің босап шығу синдромы және ісік лизисі синдромы).
- Инфекциялар.
- Жүрек-қантамыр бұзылыстары.

Сондай-ақ күрделілер арасында В гепатитінің қайта белсенділенуі және үдемелі көп ошақты лейкоэнцефалопатия тіркелді.

Ритуксимабты монотерапия ретінде немесе химиялық еммен біріктіріп пайдалану кезіндегі жағымсыз реакциялардың пайда болу жиілігі төменде келтірілген. Әрбір жиілік тобында жағымсыз әсерлер күрделілігінің кему ретімен берілген. Реакция жиілігін бағалау үшін мынадай критерийлер пайдаланылады: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ дейін), өте сирек ($< 1/10\ 000$) және белгісіз (қолда бар деректер негізінде баға беру мүмкін емес).

Тіркеуден кейінгі қадағалау кезінде ғана анықталған және жиілігін бағалау мүкін емес ЖР «белгісіз» деп тізбеленген

Ритуксимабты монотерапия және (немесе) демеуші ем ретінде немесе химиялық еммен біріктіріп қабылдаған ХЕЛ және СЛЛ бар пациенттерде клиникалық зерттеулерде немесе тіркеуден кейінгі қадағалау кезінде байқалған ЖР:

Өте жиі

- бактериялық инфекциялар, вирусты инфекциялар, + бронхит;
- нейтропения, лейкопения, + фебрильді нейтропения, + тромбоцитопения;
- инфузиялық реакциялар⁴, ангионевроздық ісіну;
- жүрек айнуы;
- қышыну, бөртпе, + алопеция;
- қызба, қалтырау, астения, бас ауыруы;
- IgG деңгейінің азаюы.

Жиі

- сепсис, + пневмония, + дене температурасының көтерілуімен қатар жүретін инфекциялар, + белдемелі ұшық, + тыныс жолдарының инфекциялары, зендік инфекциялар, шығу тегі белгісіз инфекциялар, + жедел бронхит, + синусит, В¹ гепатиті;
- анемия, + панцитопения, + гранулоцитопения;
- аса жоғары сезімталдық;
- гипергликемия, салмақтың азаюы, шеткері ісінулер, беттің ісінуі, ЛДГ жоғарылауы, гипокальциемия;
- парестезиялар, гипестезия, қозу, ұйқысыздық, вазодилатация, бас айналу, үрейлену;

- жас бөлінуінің бұзылуы, конъюнктивит;
- құлақтың шыңылдауы, құлақтың ауруы;
- тахикардия, + миокард инфарктісі^{4,6}, аритмия, + жүрекшенің фибрилляциясы, + жүрек аурулары;
- гипертензия, ортостаздық гипотензия, гипотензия;
- бронх түйілуі⁴, тыныс алу ағзаларының аурулары, кеуденің ауыруы, ентігу, жөтелдің күшеюі, ринит;
- құсу, диарея, іштің ауыруы, дисфагия, стоматит, іш қату, диспепсия, анорексия, тамақтың тітіркенуі;
- есекжем, тершеңдік, түнгі тершеңдік, +тері аурулары;
- гипертонус, бұлшықет ауыруы, буындардың ауыруы, арқаның ауыруы, мойынның ауыруы, ауырсыну;
- ісік аймағының ауыруы, қан кернеулер, дімкәстік, тұмау тәрізді синдром,
- +шаршағыштық, + қалтырау, + полиағзалық жеткіліксіздік⁴.

Жиі емес

- қан ұйығыштығының бұзылуы, апластикалық анемия, гемолиздік анемия, лимфаденопатия;
- депрессия, күйгелектік;
- дисгевзия;
- + сол жақ қарынша жеткіліксіздігі, + қарынша үстілік тахикардия, + қарыншалық тахикардия, + стенокардия, + миокард ишемиясы, брадикардия;
- демікпе, облитерацияланушы бронхиолит, өкпе аурулары, гипоксия;
- іштің ұлғаюы;
- инфузия орнындағы ауыру.

Сирек

- күрделі вирусты инфекциялар², пневмоцистік пневмония;
- анафилаксия;
- ауыр жүрек аурулары^{4,6};
- өкпенің интерстициальді ауруы⁷.

Өте сирек

- үдемелі көпошақты лейкоэнцефалопатия;
- қан сарысуындағы IgM деңгейінің өткінші жоғарылауы³;
- ісік лизисі синдромы, цитокиндердің босап шығу синдромы⁴, сарысу құю ауыруы;
- шеткері невропатия, бет жүйкесінің салдануы⁵;
- көрудің ауыр түрдегі нашарлауы⁵;

Ритуксимаб

- жүрек жеткіліксіздігі^{4,6}
- васкулит (көбінесе терінің), лейкоцитокластикалық васкулит;
- тыныс алу жеткіліксіздігі⁴;
- асқазанның және/немесе ішектің тесілуі⁷;
- ауыр буллездік тері реакциялары, Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермалық некролиз (Лайелл синдромы)⁷;
- бүйрек жеткіліксіздігі⁴.

Белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес)

- кешеуілдеген нейтропения³;
- инфузиялық реакциялармен астасқан жедел қайтымды тромбоцитопения⁴;
- естімей қалу⁵;
- өкпе инфильтрациясы.

Әрбір термин үшін жиілігін есептеу реакцияның пайда болуының кез келген дәрежесі негізінде (жеңілден ауырға дейін) жүргізілді, «+» деп белгіленген терминдерді қоспағанда, олар үшін жиілікті есептеу тек ауыр біліністерге ғана негізделді (Ұлттық обыр институтының реакциялардың Жалпы уыттылық критерийлері шкаласы (NCI CTC бойынша ≥ 3 балл)). Клиникалық зерттеулердегі реакция біліністерінің ең жиі жағдайлары ғана есепке алынды

1 қайта белсенділенуді және алғашқы инфекцияларды қамтиды; жиілігі R-FC сызбасы бойынша қайталанатын/рефрактерлік СЛЛ емі кезіндегі мәліметтерге негізделген

2 төменде инфекциялар бөлімін де қараңыз

3 төменде гематологиялық жағымсыз реакциялар бөлімін де қараңыз

4 төменде инфузиялық реакциялар бөлімін де қараңыз. Сирек өлім жағдайлары тіркелген

5 бассүйек жүйкелері нейропатиясының белгілері мен симптомдары. Ритуксимабпен емді аяқтағаннан кейін бірнеше айға дейінгі әртүрлі уақытта орын алды

6 негізінен жүрек аурулары бар және/немесе бұдан бұрын кардиоуытты химиялық ем алған пациенттерде байқалды әрі көбінесе инфузиялық реакциялармен қатар жүрді

7 өлім жағдайларын қоса

Төменде келтірілген терминдермен белгіленген жағымсыз құбылыстар клиникалық зерттеулер кезінде тіркелген, алайда ритуксимабпен емделген пациенттер тобында бақылау топтарымен салыстырғанда дәл сондай немесе азырақ жиілікте кездесті: гематоуыттылық, нейтропениялық инфекция, несеп шығару жолдарының инфекциялары, сенсорлық бұзылыс, гипертермия. Инфузиялық реакцияларды көрсететін белгілер мен симптомдар клиникалық зерттеулерге қатысқан 50%-дан астам пациенттерде тіркелді, және көбінесе бірінші инфузия кезінде алғашқы бір немесе екі сағатта білінді. Негізінен олар қызба, қалтырау және діріл түрінде пайда болды. Сондай-ақ гиперемия, ангионевроздық ісіну, бронх түйілуі, құсу, жүрек айну, есекжем / бөртпе, қажу, бас ауыруы, тамақтың тітіркенуі, тұмау, қышыну, ауыру, тахикардия,

артериялық гипертензия, гипотензия, еңтігу, диспепсия, астению және ісік лизисі синдромының белгілері байқалды. Ауыр инфузиялық реакциялардың (бронх түйілуі, гипотензия сияқты) пайда болуы 12% жағдайлардан асқан жоқ. Бұдан басқа, бірқатар жағдайларда миокард инфарктісі, қарынша фибрилляциясы, өкпе ісінуі және жедел қайтымды тромбоцитопения тіркелген. Стенокардия немесе іркілген жүрек жеткіліксіздігі сияқты бұрыннан бар жүрек аурулары ағымының нашарлауы, немесе жүрек тарапынан ауыр бұзылыстар (жүрек жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі, қарыншалар фибрилляциясы), өкпенің ісінуі, полиағзалық жеткіліксіздік, ісік лизисі синдромы, цитокиндердің босап шығу синдромы, бүйрек жеткіліксіздігі, және тыныс алу жеткіліксіздігі төменірек немесе белгісіз жиілікпен білінді. Инфузиялық реакциялар симптомдарының пайда болу жиілігі кейінгі инфузияларда едәуір төмендеді. Ритуксимабты қамтитын, емдеудің сегізінші циклінде олар <1% пациенттерде кездесті.

Жекелеген жағымсыз реакцияларды сипаттау

Инфекциялар

Ритуксимаб пациенттердің 70-80%-да В-лимфоциттер пулының азаюын туындатты, мұндайда сарысудағы иммуноглобулиндер концентрацияларының төмендеуі пациенттердің аздаған тобында ғана байқалады.

Рандомизацияланған зерттеулерде жергілікті кандидоздың және белдемелік ұшықтың көрініс беру жағдайлары ритуксимабпен емделіп жүрген топтарда өте жоғары жиілікпен тіркелді. Ауыр инфекциялар ритуксимабпен монотерапия қабылдап жүрген пациенттердің шамамен 4%-да тіркелді. Ритуксимабпен ұзақтығы 2 жылға дейін демеуші ем жүргізгенде инфекциялардың, соның ішінде ауырлығы 3-4 дәрежедегі жалпы жиілігінің, бақылау тобымен салыстырғанда, артқаны байқалды. 2 жылдық емдеу кезеңі ішінде инфекциялардың даму қаупіне қатысты жиналған уыттылық жөнінде қандай да болсын деректер алынған жоқ.

Бұдан басқа, ритуксимабпен емдеу барысында басқа ауыр вирустық инфекциялардың көрініс беру жағдайлары, соның ішінде жаңа жағдайлар, бұрын болған инфекциялардың қайта белсенділенуі немесе өршулері, соның ішінде өліммен аяқталу жағдайлары тіркелді. Көптеген пациенттер гемопоэздік діндік жасушаларды трансплатациялағанда ритуксимабты химиялық еммен біріктіріп немесе курстың бөлігі ретінде қабылдады. Осындай күрделі вирустық инфекциялардың мысалдары ұшық вирустары (цитомегаловирус, желшешек вирусы және қарапайым ұшық вирусы), JC вирус (ҮКЛ) және С гепатиті вирусы эсерлерінен туындаған инфекциялар болып табылады.

Клиникалық зерттеулерде аурулар өршігеннен және қайталап емдегеннен кейін өліммен аяқталған ҮКЛ жағдайлары да тіркелді.

В гепатиті реактивациясының жағдайлары тіркелді, олардың көпшілігі ритуксимабты цитоуытты химиялық еммен біріктіріп қабылдаған науқастарда

Ритуксимаб

байқалды. Қайталанатын/химиялық төзімді СЛЛ бар пациенттерде ауырлығы 3-4 дәрежедегі В гепатитінің пайда болу жиілігі (қайта белсенділену және алғашқы инфекция) R-FC сызбасы бойынша емдегенде, FC сызбасы бойынша ем қабылдаған пациенттердегі 0%-ға қарсы 2% құрады.

Капоши саркомасының өршуі ритуксимабпен ем қабылдап жүрген, бұрын Капоши саркомасы болған пациенттерде байқалды. Көптеген жағдайларда бұл реакциялар АИТВ-оң пациенттерде байқалды және қолдану жөнінде бекітілмеген көрсетілімдері бойынша емделгенде болды.

Гематологиялық жағымсыз реакциялар

Гематологиялық бұзылулар пациенттердің аздаған бөлігінде байқалды және көбіне жеңіл және қайтымды болды. Ауыр (ауырлығы 3-4 дәрежедегі) нейтропения пациенттердің 4,2%-да, анемия пациенттердің 1,1%-да, тромбоцитопения пациенттердің 1,7%-да байқалды. Ритуксимабпен ұзақтығы 2 жылға дейінгі демеуші ем барысында, бақылау тобымен салыстырғанда лейкопения (ауырлығы 3 және 4 дәреже, сәйкесінше, 2%-бен салыстырғанда 5%) және нейтропения (ауырлығы 3 және 4 дәреже, сәйкесінше, 10% және 4%) үлкен жиілікпен байқалды. Тромбоцитопения сирек дамыды (<1%, ауырлығы 3-4 дәрежеде), оның жиілігінің емдеу топтары арасында айырмашылығы болған жоқ.

Ритуксимабты химиялық еммен біріктіріп емдеу барысында, тек химиялық емді ғана қолданған кездегі жиілікпен салыстырғанда, ауырлығы 3-4 дәрежедегі лейкопениялар (бұрын емделмеген, СЛЛ бар пациенттерде СНОР 79%-бен салыстырғанда R-СНОР 88%, FC 12%-бен салыстырғанда R-FC 23%), нейтропениялар (CVP 14%-бен салыстырғанда R-CVP 24%; СНОР 88%-бен салыстырғанда R-СНОР 97%, FC 19%-бен салыстырғанда R-FC 30%), панцитопениялар (бұрын емделмеген, СЛЛ бар пациенттерде FC 1%-бен салыстырғанда R-FC 3%) дамуының өте жиі жағдайлары тіркелді. Дегенмен, ритуксимабты химиялық еммен біріктіріп қабылдаған пациенттерде, тек химиялық емді ғана қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, нейтропенияның өте жоғары жиілікте дамуы инфекциялық асқынулардың өте жоғары жиілігімен байланысты болған жоқ.

Бұрын ем қабылдамаған пациенттерге және қайталанатын немесе химиялық тұрақты ХЛЛ бар пациенттерге жүргізілген зерттеулер ритуксимабты FC-пен біріктіріп емдеуден кейін R-FC сызбасы бойынша ем қабылдап жүрген пациенттердің 25%-ға дейінде нейтропенияның іркілгенін (препаратты соңғы енгізуден кейін 24 және 42 күн арасындағы кезеңдегі нейтрофилдер мөлшері $1 \times 10^9/\text{л}$ -ден төмен), немесе кеш білінгенін (іркілген нейтропениясы болмаған және 42 күнге дейін қалпына келген пациенттерде препаратты соңғы енгізуден кейін 42 күннен соң нейтрофилдер мөлшері $1 \times 10^9/\text{л}$ -ден төмен) көрсетті.

Анемияның даму жиілігінде айырмашылықтар байқалған жоқ. Ритукси-

мабтың соңғы инфузиясынан кейін 4 аптадан кейіннен кешірек басталған кеш нейтропенияның көрініс беру жағдайлары тіркелді.

Vinet классификациясы бойынша С сатысындағы пациенттерді алғашқы желілік емдеуге жүргізілген зерттеулерде R-FC қабылдаған пациенттерде, FC тобымен салыстырғанда жағымсыз құбылыстардың көбірек байқалғанын көрсетті (R-FC 83% және FC 71%).

Қайталанатын/рефрактерлі СЛЛ жүргізілген зерттеулерде ауырлығы 3-4 дәрежедегі тромбоцитопения, FC тобындағы пациенттердің 9%-бен салыстырғанда, R-FC тобындағы пациенттердің 11%-да тіркелді.

Вальденстрем макроглобулинемиясы бар пациенттерді емдеуге ритуксимабты қолдануға жүргізілген зерттеулерде емдеуді бастағаннан кейін IgM сарысулық деңгейінің қысқа мерзімдік жоғарылауы тіркелді, бұл жоғары тұтқырлық синдромының дамуымен және қатар жүретін біліністермен қатар жүруі мүмкін. IgM уақытша жоғарылаған деңгейі әдетте бастапқы мәндеріне 4 айдың ішінде оралды.

Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан жағымсыз реакциялар

Клиникалық зерттеулерде ритуксимабпен монотерапияда жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан реакциялар пациенттердің 18,8%-да байқалды. Артериялық қысымның төмендеуі және жоғарылауы өте жиі кездесті. Инфузия кезінде ауырлығы 3 және 4 дәрежедегі жүрек ырғағының бұзылу жағдайлары (қарыншалық және қарыншаүстілік тахикардияны қоса) және стенокардиялар байқалды.

Демеуші емде ауырлығы 3 және 4 дәрежедегі жүрек-қантамырлық бұзылулардың жиілігі ритуксимабты қабылдаған және оны қабылдамаған науқастарда ұқсас болды. Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан күрделі жағымсыз құбылыстар (соның ішінде, жүрекшелер фибрилляциясы, миокард инфарктісі, сол жақ қарынша функциясының жеткіліксіздігі, миокард ишемиясы) ритуксимаб қабылдамаған науқастардың 1%-дан азында және ритуксимаб қабылдаған науқастардың 3%-да пайда болды.

Ритуксимабтың химиялық еммен біріктірілімінің тиімділігін бағалауға жүргізілген зерттеулерде ауырлығы 3 және 4 дәрежедегі жүрек ырғағы бұзылуларының жиілігі, негізінен қарыншаүстілік аритмиялар (тахикардия, жүрекшелердің жыпылықтауы және жыбырлауы) СНОР тобымен (3 пациент, 1,5%) салыстырғанда, R-СНОР тобында (14 пациент, 6,9%) жоғары болды. Барлық аритмиялар ритуксимаб инфузиясымен байланысты дамыды, немесе оған бейім қызба, инфекция, жедел миокард инфарктісі сияқты жағдайлармен байланысты болды немесе қатар жүретін тыныс алу және жүрек-қантамыр жүйелерінің аурулары аясында дамыды. R-СНОР және СНОР топтарында, жүрек жеткіліксіздігін, миокард ауруын және жүректің ишемиялық ауруының манифестациясын қоса, ауырлығы 3 және 4 дәрежедегі жүрек аурулары тарапынан жағымсыз құбылыстардың жиілігі бойынша айырмашылықтары болған жоқ.

Ритуксимаб

Зерттеулерде СЛЛ-де ауырлығы 3 және 4 дәрежедегі жүрек-қантамыр бұзылуларының жалпы жиілігі алғашқы желілік емдеуде де (R-FC тобында 4%, FC тобында 3%), сонымен қатар қайталанатын/рефрактерлі созылмалы лимфолейкозды емдеуде де (R-FC 4%, FC 4%) төмен болды.

Тыныс алу жүйесі

Өкпенің интерстициальді ауруларының даму жағдайлары, соның ішінде кейбіреулерінде өліммен аяқталу тіркелді.

Неврологиялық бұзылыстар

Жүрек-қантамырларының қауіп факторлары бар R-СНОР тобындағы (R-СНОР режимі қамтылатын емдеудің индукциялық фазасы, 8 циклден көп емес) 4 науқаста (2%) емдеудің алғашқы циклі барысында тромбоземболия әсерінен туындаған ми қан айналымының бұзылуы дамыды. Топтар арасында басқа тромбоземболиялар жиілігі бойынша айырмашылық болған жоқ. СНОР тобында цереброваскулярлы құбылыстар 3 пациентте (1,5%) білінді, олардың барлығы кейінгі бақылаулар кезеңінде көрініс берді.

Клиникалық зерттеулерде жалпы ауырлығы 3 және 4 дәрежедегі неврологиялық бұзылу жиілігі созылмалы лимфолейкозды емдеудің алғашқы желісінде де (R-FC тобында 4%, FC тобында 4%), сонымен қатар қайталанатын/рефрактерлі созылмалы лимфолейкозды емдеуде де (R-FC тобында 3%, FC тобында 3%) төмен болып шықты.

Қайтымды артқы энцефалопатия синдромының/қайтымды артқы лейкоэнцефалопатиялық синдромның даму жағдайлары тіркелді. Бұл жағдайлар көрудің бұзылуымен, бас ауырумен, құрысулармен және гипертензиямен қатар жүретін немесе қатар жүрмейтін психикалық жағдайлармен көрініс берді. Осы диагноздарды айғақтау үшін миды көзбен шолу қажет. Анықталған жағдайларда қайтымды артқы энцефалопатия синдромының / қайтымды артқы лейкоэнцефалопатиялық синдромның даму қаупінің белгілі факторлары, соның ішінде пациенттің негізгі ауруы, гипертензия, иммуносупрессиялық ем және/немесе химиялық ем болды.

Асқазан-ішек бұзылыстары

Асқазан-ішек жолының кейбір жағдайларда өлімге әкеп соғатын тесілулері ходжиндік емес лимфоманы емдеу үшін ритуксимаб қабылдаған пациенттерде тіркелді. Осы жағдайлардың көбісінде ритуксимаб химиялық еммен бір кешенде қолданылды.

IgG концентрациясы

Қайталанған / рефрактерлі фолликулярлық лимфомасы бар пациенттердің демеуші еміне жүргізілген клиникалық зерттеулерде индукциялық курстан кейін ритуксимаб қабылдаған топта да, және препарат қабылдамаған топта да IgG концентрациясының медианасы қалыптың төменгі шегінен төмен (<7 г/л) болды. Ритуксимаб қабылдамаған топта IgG деңгейінің медианасы біртіндеп артты және қалыптың төменгі шегінен асты, ал осы кезде ритук-

симаб қабылдаған топта IgG деңгейінің медианасы өзгерген жоқ. Ритуксимабты 2 жыл бойы қабылдаған пациенттердің 60%-да IgG деңгейі қалыптың төменгі шегінен төмен күйінде қалды, ал бұл кезде ритуксимабпен емделмеген топта 2 жылдан соң мұндай пациенттердің үлесі 36% дейін төмендеді. Ритуксимаб қабылдаған балаларда гипогаммаглобулинемияның даму жағдайлары жөнінде кездейсоқ мәлімдемелердің және жарияланымдардың аздаған саны тіркелді. Осы көріністердің кейбіреулері ауыр болды және имуноглобулинмен ұзақ уақыт демеуші емдеуді қажет етті.

Бала жастағы пациенттерде В-жасушалары пулының ұзақ мерзімдік азаю салдарлары белгісіз.

Тері және теріасты шелдері тарапынан бұзылыстар

Уытты эпидермалық некролиз (Лайелл синдромы) және Стивенс-Джонсон синдромы, кейбір жағдайларда өлімге әкеліп соққан, өте сирек тіркелді.

Науқастардың ерекше санаттары – ритуксимабпен монотерапия

Үлкен жас тобы (≥ 65 жас):

Барлық жағымсыз дәрілік реакциялардың және 3 пен 4 ауырлық дәрежесіндегі жағымсыз реакциялардың жиілігі мен ауырлық дәрежесінің жасырақ пациенттердегі (< 65 жас) осындайdan өзгешелігі жоқ.

Ауқымды ісіктік зақымдану

Ауқымды ісіктік зақымдануы бар пациенттерде оның болмауымен салыстырған ЖР дамуының жоғарырақ жиілігі тіркелді (сәйкесінше 25,6 % және 15,4 %). Бұл топтарда кез келген дәрежедегі ЖР даму жиілігі бірдей.

Қайталанған ем:

Қайталанған ем кезінде ЖР бар пациенттердің үлесі бастапқы емді жүргізген кездегі осындайdan өзгешеленбейді (ЖР кез келген дәрежесі және 3-4 дәрежелері).

Науқастардың ерекше санаттары – ритуксимабпен біріктіріп емдеу

Егде жастағы пациенттер (≥ 65 жас)

Ритуксимабты емнің бірінші желісінде қолданған кезде, сондай-ақ қайталанатын/рефрактелі созылмалы лимфолейкозды емдегенде қан жүйесі мен лимфа жүйесі тарапынан ауырлығы 3 және 4 дәрежелі жағымсыз құбылыстар жиілігі жасырақ пациенттермен (< 65 жас) салыстырғанда жоғарырақ болды.

Препаратты ревматоидты артритте қолдану тәжірибесі

Ритуксимабтың ревматоидты артритті емдеудегі жалпы қауіпсіздік бейіні клиникалық сынақтар мен тіркеуден кейінгі бақылаулардың мәліметтері негізінде анықталған.

Ритуксимабты ауырлығы орташа және ауыр ревматоидты артриті бар пациенттерді емдеуге қолданудың қауіпсіздік бейіні келесі бөлімдерде келтірілген. Тіркеуден кейінгі бақылаулар барысында жинақталған қауіпсіздік туралы ақпа-

Ритуксимаб

рат ритуксимабты клиникалық зерттеулердің материалдарынан анықталған жағымсыз реакциялардың күткендегідей бейінін көрсетеді.

Реакция жиілігін бағалау үшін мынадай критерийлер пайдаланылады: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), сирек ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), өте сирек ($< 1/10\ 000$) және белгісіз (қолда бар деректер негізінде баға беру мүмкін емес). Әрбір жиілік тобында жағымсыз әсерлер күрделілігінің кему ретімен берілген.

Ритуксимабты қолдануға байланысты жағымсыз реакциялардың арасында ең жиі тіркелгені инфузиялық реакциялар болды. Алғашқы инфузиядан инфузиялық реакциялар 23% пациенттерде пайда болды, реакциялар жиілігі келесі инфузияларда азайды. Күрделі инфузиялық реакциялар сирек (0,5% пациенттерде) және көбінесе бастапқы курс кезінде байқалды.

Ревматоидты артрит кезінде қолданудағы клиникалық зерттеулерде анықталған реакциялармен қатар, тіркеуден кейінгі қадағалау кезеңінде ҮКЛ пайда болу жағдайлары және сарысу құю ауруы типтес реакциялар тіркелді.

Ревматоидты артриті бар пациенттерді ритуксимабпен емдеуді клиникалық және тіркеуден кейінгі қадағалау барысында тіркелген жағымсыз дәрілік реакцияларға шолу:

Өте жиі

- жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, несеп шығару жолдарының инфекциялары;
- ³инфузиялық реакциялар (гипертензия, жүрек айну, бөртпе, қызба, қышыну, есекжем, тамақтың тітіркенуі, қан кернеулер, гипотензия, ринит, діріл, тахикардия, қажу, ауыз-жұтқыншақтың ауыруы, шеткері ісінуілер, эритема);
- бас ауыруы;
- IgM⁴ деңгейінің азаюы.

Жиі

- бронхит, синусит, гастроэнтерит, табан микозы;
- нейтропения¹;
- гиперхолестеринемия;
- парестезиялар, бас сақинасы, бас айналу, құйымшақ жүйкесінің қабынуы;
- алопеция;
- депрессия, үрейлену;
- диспепсия, диарея, гастроэзофагеальді рефлюкс, ойық жаралы стоматит, іштің жоғарғы тұсының ауыруы;
- артралгия/қаңқа-бұлшықет ауырулары, остеоартроз, бурсит;
- IgG⁴ деңгейінің азаюы.

Жиі емес

- ³Инфузиялық реакциялар (анасарка, бронх түйілуі, ысқырып дем алу, көмекейдің ісінуі, ангионевроздық ісіну, жайылған қышыну, анафилаксия, анафилактоидты реакциялар);

Сирек

- кешеуілдеген нейтропения²;
- стенокардия, жүрекше фибрилляциясы, жүрек жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі

Өте сирек

- ҮКЛ, В гепатитінің қайта белсенділенуі;
- сарысу құю ауруы типтес реакциялар;
- жүрекшенің жыпылықтауы;
- уытты эпидермалық некролиз (Лайелл синдромы), Стивенс-Джонсон синдромы⁵.

1 Жиілігі клиникалық зерттеулер барысында дәстүрлі зертханалық мониторинг аясында алынған

2 Жиілігі тіркеуден кейінгі мәліметтер негізінде алынған

3 Инфузия кезінде немесе одан кейін 24 сағат ішінде болған реакциялар. Төменде инфузиялық реакцияларды да қараңыз. Инфузиялық реакциялар аса жоғары сезімталдықтың және/немесе препараттың әсер ету механизмінің нәтижесінде туындауы мүмкін.

4 Дәстүрлі зертханалық мониторинг аясында жинақталған нәтижелерді қоса алғанда.

5 Өліммен аяқталған жағдайларды қоса алғанда

Көп реттік емдеу

Ритуксимабпен көптеген емдеу курстары барысында пайда болған ЖР бейіні алғашқы қолданудан кейін пайда болған ЖР бейініне ұқсас. Ритуксимабты алғашқы қолданудан кейінгі барлық жағымсыз реакциялар жиілігі алғашқы 6 айдың ішінде көп болып, содан кейін азайды. Бұл динамика, негізінен, инфузиялық реакциялардың (емдеудің алғашқы курсы кезінде неғұрлым жиі пайда болғандар), РА және инфекцияның өршуінің көп санымен анықталады; барлық аталған реакциялар емдеудің алғашқы 6 айында неғұрлым жиі болды.

Кейбір жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Инфузиялық реакциялар

Инфузиялық реакциялар ритуксимабты енгізу кезіндегі ең жиі кездесетін жағымсыз реакция болып шықты.

Тіркеуден кейінгі кезеңде өліммен аяқталған ауыр инфузиялық реакция жағдайлары тіркелді.

РА бар науқастарды емдеу үшін ритуксимабты жеделдетіп инфузиялаудың қауіпсіздігіне баға беруге бағытталған зерттеуде алғашқы инфузиядан кейінгі 24 сағат ішінде күрделі инфузиялық реакция белгілерінсіз орташа ауыр

Ритуксимаб

және ауыр РА бар пациенттерге, ритуксимаб вена ішіне екі сағаттық инфузия түрінде енгізілді. РА емдеу үшін биопрепараттарды енгізуге бұдан бұрын анықталған күрделі инфузиялық реакциялары бар пациенттер зерттеуге қатыстырылған жоқ. Инфузиялық реакциялардың жиілігі, сипаты және ауырлығы бұрын байқалған мәндермен деңгейлес болды. Күрделі инфузиялық реакциялар тіркелген жоқ.

Инфекциялар

Ритуксимабты қабылдаған пациенттер арасындағы инфекциялардың жалпы жиілігі 100 пациент-жылға шамамен 94 болды. Инфекциялар негізінен ауырлық дәрежесі жеңіл немесе орташа жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары және несеп шығару жолдарының инфекциялары түрінде болды. Ауыр инфекциялардың және антибиотиктерді вена ішіне енгізуді қажет ететін инфекциялардың жиілігі 100 пациент-жылға 4 болды. Ритуксимабпен көп рет емдеу курстары барысындағы күрделі инфекциялардың жиілігінің айқын өсуі байқалған жоқ. Төменгі тыныс жолдарының инфекциялары (пневмонияны қоса) клиникалық сынақтар кезінде ритуксимабты алған топта бақылау топтарымен салыстырғанда пайда болу жиілігі ұқсас болып тіркелді.

Ревматоидты артрит және аутоиммундық ауруларға байланысты, оның ішінде жүйелі қызыл жегіге және васкулитке байланысты қолдануға болады деп көрсетілмеген, ритуксимабпен ем алған пациенттерде өліммен аяқталған үдемелі көп ошақты лейкоэнцефалопатияның даму жағдайлары тіркелді.

Ходжкіндік емес лимфомасы бар, ритуксимабты цитоуытты химиялық еммен үйлестіріп алған пациенттерде В гепатитінің қайта белсенділену жағдайлары тіркелді. Ритуксимабты қабылдаған РА бар пациенттерде, В гепатитінің қайта белсенділену жағдайлары өте сирек тіркелді.

Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан жағымсыз реакциялар

Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан күрделі жағымсыз реакциялар жиілігі ритуксимабты алған пациенттерде 100 пациент-жылға 1,3 және плацебо алған пациенттерде 100 пациент-жылға 1,3 болды. Ритуксимабпен көп рет емдеу курстары барысында жүрек тарапынан барлық, сонымен қатар тек қана күрдел жағымсыз реакциялардың да жиілігінің ұлғаюы тіркелген жоқ.

Неврологиялық бұзылыстар

Қайтымды артқы энцефалопатия синдромының/ қайтымды артқы лейкоэнцефалопатиялық синдромның даму жағдайлары тіркелді. Бұл жай-күйлер көрудің бұзылуымен, бас ауыруымен, құрысулармен және психикалық жай-күйдің өзгеруімен, қатар жүретін гипертензиямен және онсыз білінді. Диагностардың мәліметтерін растау үшін миға визуализация жүргізу қажет. Анықталған жағдайларда қайтымды артқы энцефалопатия синдромының/ қайтымды артқы лейкоэнцефалопатиялық синдромның даму қаупінің

белгілі факторлары, оның ішінде, пациенттің негізгі ауруы, гипертензия, иммуносупрессиялық ем және/немесе химиялық ем болды.

Нейтропения

Ритуксимабпен емдеу кезінде нейтропенияның даму жағдайлары тіркелді, олардың көпшілігі уақытша, ауырлық дәрежесі жеңіл немесе орташа болды. Нейтропения ритуксимабты енгізгеннен кейін бірнеше айдың ішінде пайда болуы мүмкін. Ритуксимаб қабылдаған 0,94% (13/1382) пациенттерде және плацебо қабылдаған 0,27% (2/731) пациенттерде ауыр нейтропения дамыған. Нейтропения жағдайлары, оның ішінде ауыр кешеуілдеген және тұрақты нейтропения тіркеуден кейінгі қадағалау барысында сирек кездесті, кейде олар өліммен аяқталған инфекцияның дамуымен қатар жүрді.

Тері және теріасты шелдері тарапынан бұзылыстар

Уытты эпидермалық некролиз (Лайелл синдромы) және Стивенс-Джонсон синдромы, кейбіреуі өліммен аяқталған, өте сирек тіркелді.

Зертханалық көрсеткіштердің ауытқулары

Ритуксимабты алған РА бар пациенттерде гипогаммаглобулинемия пайда болды (IgG немесе IgM деңгейі төменгі қалып шегінен төмен). IgG немесе IgM деңгейінің төмендеуі пациенттерде инфекциялық аурулар жиілігінің артуымен қатар жүрген жоқ.

Ритуксимабты алған балаларда гипогаммаглобулинемияның дамыған жағдайлары туралы аздаған өздігінен келіп түскен хабарлар мен жарияланымдар тіркелді. Бұл көріністердің кейбіреулері ауыр болды және иммуноглобулинмен ұзақ уақыт демеуші емді қажет етті.

Бала жастағы пациенттерде В-жасушалары пулының ұзақ мерзімдік азаюының салдарлары туралы ақпарат жоқ.

Полиангиитпен гранулематозды және микроскопиялық полиангиитті емдеу тәжірибесі

1 кестеде келтірілген жағымсыз дәрілік реакциялар ритуксимабты алған $\geq 5\%$ пациенттерде байқалды.

1-кесте. Тіркелетін клиникалық зерттеуде ритуксимабты алған $\geq 5\%$ пациенттерде 6 айдың ішінде байқалған, салыстыру тобындағы пациенттерге қарағанда жиілігі басым болған жағымсыз дәрілік реакциялар

Организм жүйесі Жағымсыз құбылыс	Ритуксимаб (n=99)
Қан түзу және лимфа жүйесі тарапынан бұзылыстар	
тромбоцитопения	7%

Ритуксимаб

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылыстар	
диарея	18%
диспепсия	6%
іш қату	5%
Енгізген жердегі жалпы бұзылулар мен бұзылыстар	
шеткері ісінулер	16%
Иммундық жүйе тарапынан бұзылыстар	
цитокиндердің босап шығу синдромы	5%
Инфекциялар және инвазиялар	
несеп шығару жолдарының инфекциялары	7%
бронхит	5%
белдемелі ұшық	5%
назофарингит	5%
Зертханалық және аспаптық мәліметтер	
гемоглобиннің төмендеуі	6%
Зат алмасудың және тамақтанудың бұзылыстары	
гиперкалиемия	5%
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тіні тарапынан бұзылыстар	
бұлшықет түйілуі	18%
артралгия	15%
арқаның ауыруы	10%
бұлшықет әлсіздігі	5%
қаңқа-бұлшықет ауыруы	5%
аяқ-қолдардың ауыруы	5%
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылыстар	
бас айналу	10%
тремор	10%
Психикалық бұзылыстар	
ұйқысыздық	14%
Тыныс алу жүйесі, кеуде және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылыстар	
жөтел	12%
ентігу	11%

мұрыннан қан кету	11%
мұрынның бітелуі	6%
Тері және теріасты шелдерінің аурулары	
акне	7%
Тамырлар тарапынан бұзылыстар	
гипертензия	12%
қан кернеулер	5%

Кейбір жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Инфузиялық реакциялар

Полиангиитпен гранулематозда және микроскопиялық полиангиитте инфузиялық реакция қауіпсіздікті бағалау популяциясында инфузиядан кейін 24 сағаттың ішінде пайда болған және зерттеушілер инфузиямен байланысты деп есептеген кез келген жағымсыз құбылыс ретінде анықталды. Ритуксимабты алған пациенттер арасында, кем дегенде 12%-да инфузиялық реакциялар білінді. Барлық инфузиялық реакциялар СТС жіктемесі бойынша 1-2 дәрежелі болды. Инфузиялық реакциялардың көбірек таралған көріністері цитокиндердің босап шығу синдромы, гиперемия, тамақтың тітіркенуі және тремор болды. Ритуксимаб глюкокортикоидтарды вена ішіне енгізумен біріктіріп қолданылды, бұл осы құбылыстардың жиілігі мен ауырлығын азайтуы мүмкін.

Инфекциялар

Ритуксимабты алған пациенттерде, 6 айлық алғашқы ақырғы нүктеде инфекциялардың жалпы жиілігі 100 пациент-жылға шамамен 237 құрады (95% СА 197-285). Инфекциялар негізінен ауырлық дәрежесі жеңілден орташаға дейін жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, белдемелік ұшық және несеп шығару жолдарының инфекциялары түрінде болды. Күрделі инфекциялар жиілігі 100 пациент-жылға шамамен 25 болды. Ритуксимаб тобында ең жиі хабарланған күрделі инфекция 4% жиіліктегі пневмония болды.

Қатерлі жаңа түзілімдер

Ритуксимабты алған полиангиитпен гранулематозы және микроскопиялық полиангииті бар пациенттердегі қатерлі жаңа түзілімдердің даму жиілігі, зерттеудің жалпы жабылу күнінде (соңғы пациентті бақылау кезеңінің аяқталуы) 100 пациент-жылға 2,00 құрады. Ауру-сырқаудың стандартталған коэффициенттері негізінде, қатерлі жаңа түзілімдермен ауыру ANCA-астасқан васкулиті бар пациенттердегі бұдан бұрын тіркелген ауыру жиілігіне ұқсас болып шықты.

Жүрек-қантaмыр жағымсыз реакциялары

Жүрек-қантaмыр оқиғалары 6 айлық алғашқы ақырғы нүктеде 100 пациент-жылға шамамен 273 жиілігімен байқалды (95% СА 149-470). Күрделі кардиологиялық құбылыстар жиілігі 100 пациент-жылға 2,1 құрады (95% СА

Ритуксимаб

3-15). Ең жиі құбылыстар тахикардия (4%) және жүрекшенің фибрилляциясы (3%) болды.

Неврологиялық бұзылыстар

Аутоиммундық үдерістер кезінде қайтымды артқы энцефалопатия синдромының/ қайтымды артқы лейкоэнцефалопатиялық синдромның даму жағдайлары тіркелді. Бұл жай-күйлер көрудің бұзылуымен, бас ауыруымен, құрысулармен және психикалық жай-күйдің өзгеруімен, қатар жүретін гипертензиямен және онсыз білінді. Диагностардың мәліметтерін растау үшін миға визуализация жүргізу қажет. Анықталған жағдайларда қайтымды артқы энцефалопатия синдромының/ қайтымды артқы лейкоэнцефалопатиялық синдромның даму қаупінің белгілі факторлары, оның ішінде, пациенттің негізгі ауруы, гипертензия, иммуносупрессиялық ем және/немесе химиялық ем болды.

В гепатитінің қайта белсенділенуі

Тіркеуден кейінгі қадағалау барысында ритуксимабты алған полиангиитпен гранулематозы және микроскопиялық полиангииті бар пациенттерде еаз мөлшерде В гепатитінің қайта белсенділену жағдайлары. Бұл жағдайлардың кейбіреулері өліммен аяқталды.

Гипогаммаглобулинемия

Ритуксимабты алған полиангиитпен гранулематозы және микроскопиялық полиангииті бар пациенттерде гипогаммаглобулинемия тіркелді (IgA, IgG немесе IgM деңгейі төменгі қалып шегінен төмен). Ритуксимаб тобында бастапқы сәтте иммуноглобулиндер деңгейі қалыпты деңгейде болған 27%, 58% және 51% пациенттерде сәйкесінше IgA, IgG және IgM деңгейлері төмен болды. Циклофосфамид тобында мұндай пациенттер сәйкесінше 25%, 50% және 46% болды. IgA, IgG немесе IgM деңгейлері төмен пациенттерде инфекциялық аурулардың жиілігі немесе күрделі инфекциялардың саны артқаны байқалған жоқ.

Нейтропения

Ритуксимаб тобында (бір курс) 24% пациенттерде және циклофосфамид тобында 23% пациенттерде СТС жіктемесі бойынша 3 дәрежелі немесе одан жоғары нейтропенияның даму жағдайлары тіркелді. Нейтропенияның дамуы ритуксимабты алған пациенттерде күрделі инфекциялармен ауыру жиілігінің артуымен байланысты болған жоқ. Ритуксимабтың көп реттік курстарының полиангиитпен гранулематозы және микроскопиялық полиангииті бар пациенттерде нейтропения дамуына ықпалы клиникалық зерттеулер барысында зерттелген жоқ.

Тері және теріасты шелдерінің аурулары

Уытты эпидермалық некролиз (Лайелл синдромы) және Стивенс-Джонсон синдромы өте сирек тіркелді. Жекелеген жағдайларда өліммен аяқталуы тіркелді.

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындағанда медициналық қызметкерге, фармацевтикалық қызметкерге немесе, дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға болатын

жағымсыз реакциялар (әсерлер) жөніндегі ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласу керек

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

Қосымша мәліметтер

Дәрілік препарат құрамы

Бір миллилитр препараттың құрамында

белсенді зат: ритуксимаб – 10.0 мг

қосымша заттар: натрий цитраты дигидраты – 7.35 мг, полисорбат 80 – 0.70 мг, натрий хлориді – 9.00 мг, хлорсутек қышқылы – рН 6.5 дейін, инъекцияға арналған су – 1.0 мл дейін.

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Мөлдір, түссізден ашық-сары түске дейінгі сұйықтық.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат, 10 мг/мл.

Резеңке тығынмен тығындалған, алюминий қалпақшамен қаусырылған I гидролитикалық класқа жататын түссіз бейтарап шыны құтыларда препарат 10 мл-ден немесе 50 мл-ден. Әрбір құтыға өздігінен желімденетін заттаңба жапсырылған. ПВХ үлбірден жасалған пішінді ұяшықты қаптамада 2 құтыдан (10 мл препараттан). Пішінді ұяшықты 1 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

1 құтыдан (50 мл препараттан) медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау мерзімі

30 ай.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

Сақтау шарттары

Жарықтан қорғалған жерде, 2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды!

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Ритуксимаб

Өндіруші туралы мәліметтер

«Қарағанды фармацевтикалық кешені» ЖШС

Қазақстан Республикасы 100009, Қарағанды қ., Газалиев к-сі, 16 құр.

Телефон: (7212) 90-80-51, факс: (7212) 90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

Сайт: www.kphk.kz.

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

«Қарағанды фармацевтикалық кешені» ЖШС

Қазақстан Республикасы 100009, Қарағанды қ., Газалиев к-сі, 16 құр. Телефон:

(7212) 90-80-51, факс: (7212) 90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

Сайт: www.kphk.kz.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттар сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Қарағанды фармацевтикалық кешені» ЖШС

Қазақстан Республикасы 100009, Қарағанды қ., Газалиев к-сі, 16 құр.

Телефон: (7212) 90-80-51, (7212) 90-80-43, факс: (7212) 90-65-49

E-mail: kphk@kphk.kz, medinfo@kphk.kz

Сайт: www.kphk.kz.

Ритуксимаб

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «04» октября 2021 г.
№ N043409, № N043410

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ)

▼ *Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.*

Торговое наименование

Ритуксимаб

Международное непатентованное название

Ритуксимаб

Лекарственная форма, дозировка

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие. Моноклональные антитела. Ритуксимаб.

Код АТХ L01XC02

Показания к применению

Применение препарата Ритуксимаб показано пациентам со следующими заболеваниями:

Неходжкинская лимфома (НХЛ)

Препарат Ритуксимаб показан к применению для лечения фолликулярной лимфомы III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченых пациентов.

Препарат Ритуксимаб показан к применению для лечения фолликулярной лим-

Ритуксимаб

фомы в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию.

Препарат Ритуксимаб показан к применению в качестве монотерапии при лечении фолликулярной лимфомы III-IV стадии в случае выявления химиоустойчивости или при втором и последующих рецидивах после химиотерапии.

Препарат Ритуксимаб показан к применению при лечении CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон).

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

Препарат Ритуксимаб показан к применению в комбинации с химиотерапией при лечении рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза и у ранее нелеченых пациентов. Имеются только ограниченные данные об эффективности и безопасности применения препарата при лечении пациентов, ранее получавших моноклональные антитела, включая ритуксимаб, или у пациентов с невосприимчивостью к предшествующей химиотерапии в сочетании с ритуксимабом.

Ревматоидный артрит

Препарат Ритуксимаб показан к применению в сочетании с метотрексатом для лечения пациентов с тяжелым активным ревматоидным артритом. При непереносимости или недостаточном ответе на другие базисные противоревматические препараты, включая один или несколько ингибиторов фактора некроза опухоли.

Было показано, что применение ритуксимаба в сочетании с метотрексатом приводит к уменьшению скорости прогрессирования повреждения суставов по данным рентгенологического исследования, а также улучшению физических функций.

Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит

Препарат Ритуксимаб показан к применению в сочетании с глюкокортикоидами для индукции ремиссии у взрослых пациентов с тяжелой активной формой гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) и микроскопическим полиангиитом.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

Противопоказания к применению пациентами с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом

- гиперчувствительность к действующему веществу, к белкам мыши или к любому из вспомогательных веществ;
- острые, тяжелые инфекционные заболевания;
- пациенты с выраженным иммунодефицитом.

Противопоказания к применению пациентами с ревматоидным артритом, гранулематозом с полиангиитом, микроскопическим полиангиитом

- гиперчувствительность к действующему веществу, к белкам мыши или к любому из вспомогательных веществ;
- острые, тяжелые инфекционные заболевания;
- пациенты с выраженным иммунодефицитом;
- тяжелая сердечная недостаточность (класс IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) или тяжелые, неконтролируемые заболевания сердца.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Данные о лекарственных взаимодействиях ритуксимаба ограничены.

У пациентов с хроническим лимфолейкозом совместное применение ритуксимаба с флударабином и циклофосфамидом не влияло на их фармакокинетические показатели. Кроме того, не наблюдалось влияния флударабина и циклофосфамида на фармакокинетические показатели ритуксимаба.

Совместное применение с метотрексатом не влияло на фармакокинетические показатели ритуксимаба при применении у пациентов с ревматоидным артритом.

У пациентов с выявленными титрами антител к белкам мыши или антихимерных антител могут наблюдаться аллергические реакции или реакции гиперчувствительности при назначении других препаратов моноклональных антител с диагностическими или лечебными целями.

Среди пациентов с ревматоидным артритом частота клинически значимых инфекций в ходе лечения ритуксимабом составила 6,01 на 100 пациенто-лет, а в ходе последующего лечения – 4,97 на 100 пациенто-лет.

Специальные предупреждения

Для улучшения отслеживаемости применения биологических лекарственных средств, торговое наименование введенного продукта следует четко указать в карте пациента.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Зафиксированы очень редкие случаи развития ПМЛ с летальным исходом после лечения ритуксимабом. Пациентов следует регулярно обследовать для выявления случаев возникновения/обострения неврологических симптомов или признаков, указывающих на развитие ПМЛ. В случае подозрения на развитие ПМЛ лечение должно быть приостановлено до исключения этого диагноза. Врач должен провести обследование пациента и установить, связаны ли симптомы с дисфункцией нервной системы и если да, то оценить, могут ли наблюдаемые симптомы быть вызваны ПМЛ. При наличии клинической необходимости следует проконсультироваться с неврологом.

Ритуксимаб

При возникновении сомнений следует провести МРТ-исследование, предпочтительно с контрастным усилением, выполнить анализ спинномозговой жидкости для выявления ДНК JC-вируса и повторить неврологическое обследование.

Врач должен быть особенно внимателен к симптомам, указывающим на ПМЛ, которые пациент может не заметить (например, когнитивные, неврологические или психиатрические проявления). Пациентам рекомендуется информировать своего партнера или лицо, осуществляющее уход, о получаемом лечении, поскольку они могут заметить возникновение симптомов, которые пациент не в состоянии выявить самостоятельно.

В случае развития у пациента ПМЛ, лечение препаратом Ритуксимаб необходимо прекратить и не возобновлять в дальнейшем.

У пациентов с иммунодефицитом и ПМЛ при восстановлении функции иммунной системы наблюдались случаи стабилизации или улучшения состояния. Остается неизвестным, может ли раннее выявление ПМЛ и приостановление лечения препаратом Ритуксимаб привести к аналогичной стабилизации или улучшению результата.

Неходжкинская лимфома и хронический лимфолейкоз

Инфузионные реакции

При введении ритуксимаба наблюдались инфузионные реакции. Развитие инфузионных реакций при введении препарата Ритуксимаб может быть обусловлено высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. Синдром высвобождения цитокинов может оказаться клинически неотличим от острых реакций гиперчувствительности.

Эта группа реакций, включающая синдром высвобождения цитокинов, синдром лизиса опухоли, анафилактические реакции и реакции гиперчувствительности, описана ниже.

Имеются сообщения о тяжелых инфузионных реакциях с летальным исходом, описанных в период пострегистрационного применения препарата ритуксимаба для внутривенного введения. Реакции развивались в пределах 30 мин – 2 ч после начала первой внутривенной инфузии ритуксимаба. Для них были характерны проявления со стороны легких, в некоторых случаях наблюдался быстрый лизис опухоли и проявления синдрома лизиса опухоли, а также понижение артериального давления, лихорадка, озноб, дрожь, крапивница, ангионевротический отек и другие симптомы.

Тяжелая степень выраженности синдрома высвобождения цитокинов характеризуется тяжелой одышкой, часто сопровождающейся бронхоспазмом и гипоксией, а также лихорадкой, ознобом, дрожью, крапивницей, ангионевротическим отеком. Этот синдром может сопровождаться некоторыми проявлениями синдрома лизиса опухоли, такими как гиперурикемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, острая почечная недостаточность, повы-

шенная активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), кроме того, его проявления могут приводить к острой дыхательной недостаточности и смерти. Острая дыхательная недостаточность может сопровождаться интерстициальной инфильтрацией или отеком легких, видимым на рентгенограмме грудной клетки. Синдром часто проявляется в течение одного или двух часов после начала первой инфузии. Пациенты с легочной недостаточностью в анамнезе или с опухолевой инфильтрацией легких находятся в группе риска и должны продолжать лечение с повышенной осторожностью.

При развитии тяжелого синдрома высвобождения цитокинов, инфузия препарата должна быть немедленно прекращена, пациентам должно быть оказано активное симптоматическое лечение. Первоначальное улучшение симптоматики может сменяться резким ухудшением, поэтому пациенты должны находиться под внимательным наблюдением до полного разрешения синдрома лизиса опухоли и легочной инфильтрации или до снятия этих диагнозов. Последующее лечение пациентов после полного исчезновения признаков и симптомов в редких случаях приводило к повторному возникновению тяжелого синдрома высвобождения цитокинов.

Больным с высокой опухолевой нагрузкой или с большим числом циркулирующих злокачественных клеток ($\geq 25 \times 10^9/\text{л}$) (например, при хроническом лимфолейкозе), у которых риск крайне тяжелого синдрома высвобождения цитокинов может быть особенно высок, препарат Ритуксимаб следует назначать с крайней осторожностью, под тщательным наблюдением. Первую инфузию препарата таким больным следует вводить с меньшей скоростью или разделить дозу препарата на два дня во время первого цикла терапии и в каждый из последующих циклов, если перед введением препарата Ритуксимаб число циркулирующих злокачественных клеток сохраняется на уровне $> 25 \times 10^9/\text{л}$. Побочные инфузионные реакции всех видов наблюдались у 77% пациентов, получавших ритуксимаб (включая синдром высвобождения цитокинов, сопровождающийся гипотензией и бронхоспазмом у 10% пациентов). Эти симптомы, как правило, разрешались при прекращении инфузий ритуксимаба и терапии жаропонижающими и антигистаминными препаратами, а также, в отдельных случаях, кислородом, физиологическим раствором внутривенно, бронходилататорами и глюкокортикоидами.

После внутривенного введения белковых препаратов пациентам регистрировались анафилактические и другие реакции гиперчувствительности. В отличие от синдрома высвобождения цитокинов, истинные реакции гиперчувствительности, как правило, возникают в течение нескольких минут после начала инфузии. В связи с потенциальной возможностью развития анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности, при внутривенном введении препарата Ритуксимаб необходимо иметь средства для их купирования: эпинефрин (адреналин), антигистаминные и глюкокортикостероидные препа-

Ритуксимаб

раты. Клинические проявления анафилаксии могут быть подобны клиническим проявлениям синдрома высвобождения цитокинов (описано выше).

Сообщения о проявлении реакций, связанных с гиперчувствительностью, встречаются реже, чем сообщения о проявлении реакций, связанных с высвобождением цитокинов.

Зафиксированы случаи развития инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий, отека легких и острой обратимой тромбоцитопении.

Из-за возможности развития гипотензии при введении препарата Ритуксимаб, не менее чем за 12 ч до инфузии препарата Ритуксимаб следует избегать приема антигипертензивных лекарственных средств.

Нарушения со стороны сердца

Наблюдались случаи возникновения стенокардии, аритмии, включая мерцание и трепетание предсердий, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда у пациентов, получавших ритуксимаб. Пациенты с заболеваниями сердца в анамнезе и/или получающие кардиотоксичную химиотерапию, должны находиться под тщательным наблюдением.

Гематологическая токсичность

Хотя монотерапия препаратом Ритуксимаб не оказывает миелосупрессивного действия, необходимо с осторожностью подходить к назначению препарата при нейтропении менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитопении менее $75 \times 10^9/\text{л}$, поскольку опыт его клинического применения у таких пациентов ограничен. Ритуксимаб применялся для лечения 21 пациента после аутологичной трансплантации костного мозга и у пациентов других групп риска с возможным нарушением функции костного мозга, без возникновения явлений миелотоксичности. В ходе лечения препаратом Ритуксимаб необходимо регулярно проводить развернутый анализ периферической крови, включая подсчет количеств нейтрофилов и тромбоцитов.

Инфекции

Серьезные инфекционные заболевания, в том числе со смертельным исходом, могут развиваться у пациентов во время терапии ритуксимабом. Ритуксимаб не следует назначать пациентам с тяжелой активной инфекцией (например, туберкулез, сепсис и оппортунистические инфекции).

Врачи должны проявлять осторожность при использовании препарата Ритуксимаб для лечения пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекционными заболеваниями, а также с иными сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию серьезных инфекций.

У пациентов, получавших ритуксимаб, были зафиксированы случаи реактивации гепатита В, в том числе фульминантный гепатит с летальным исходом. Большинство из этих пациентов также получали цитотоксическую химиотерапию. Имеющаяся ограниченная информация, полученная из одного исследования в популяции пациентов с рецидивирующим/рефрактерным хрониче-

ским лимфолейкозом, позволяет предположить, что лечение ритуксимабом может также ухудшить исход инфекции первичного гепатита В. Перед назначением препарата Ритуксимаб все пациенты должны пройти скрининг на гепатит В. Минимальный набор тестов должен включать определение HbsAg и HbcAb; в соответствии с местными рекомендациями перечень тестов может быть дополнен. Препарат Ритуксимаб не следует применять для лечения пациентов с активным гепатитом В. Пациентам с любыми положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед применением ритуксимаба; в отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными стандартами.

При применении ритуксимаба у пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом в очень редких случаях наблюдались случаи ПМЛ. Большинство пациентов получали ритуксимаб в сочетании с химиотерапией или в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Иммунизация

Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения ритуксимабом пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом не изучалась, вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация таких пациентов инактивированными вакцинами, однако поствакцинальный ответ может быть ослаблен. В нерандомизированном исследовании у пациентов с рецидивирующей неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности наблюдалось снижение частоты ответа на введение столбнячного анатоксина и КНЛ-неоантигена (КНЛ - гемоцианин моллюска фиссурелии) по сравнению с пациентами, не получавшими ритуксимаб (16% против 81% и 4% против 76% (критерий оценки – более чем 2–кратное повышение титра антител), соответственно). Предполагается, что те же данные могут быть получены для пациентов с хроническим лимфолейкозом, учитывая схожесть заболеваний, но клинических исследований в этом направлении не проводилось.

Средняя величина титра антител к набору антигенов (*Streptococcus pneumoniae*, *Influenza A*, паротит, краснуха, ветряная оспа) по сравнению с уровнем до лечения не изменялась как минимум в течение 6 месяцев после терапии ритуксимабом.

Кожные реакции

При лечении ритуксимабом зарегистрированы случаи развития таких тяжелых кожных реакций как токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с летальным исходом. При выявлении данных реакций и подозрении на их связь с Ритуксимабом применение препарата следует прекратить и в дальнейшем не возобновлять.

Ритуксимаб

Ревматоидный артрит, гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит

Пациенты с ревматоидным артритом, не получавшие терапию метотрексатом

Использование ритуксимаба для лечения пациентов с ревматоидным артритом, не получавших терапию метотрексатом, не рекомендовано, т.к. нет достоверных данных о благоприятности отношения польза-риск для этой группы больных.

Инфузионные реакции

При введении ритуксимаба наблюдались инфузионные реакции. Развитие инфузионных реакций при введении препарата Ритуксимаб может быть обусловлено высвобождением цитокинов и/или других медиаторов.

При пострегистрационном наблюдении у больных с ревматоидным артритом были зарегистрированы тяжелые инфузионные реакции с летальным исходом. В условиях клинических исследований с участием пациентов с ревматоидным артритом большинство случаев инфузионных реакций были легкой или средней степени тяжести. Наиболее часто наблюдались аллергические реакции: головная боль, зуд, ощущение першения в горле, приливы, сыпь, крапивница, повышение артериального давления и лихорадка. Инфузионные реакции чаще наблюдались после первой инфузии любого курса лечения, чем после второй инфузии; с увеличением числа выполненных курсов частота реакций снижалась. Инфузионные реакции обычно разрешались после замедления или прерывания введения ритуксимаба и назначения медикаментозной терапии (жаропонижающие, антигистаминные средства и, при необходимости, кислород, внутривенное введение солевых растворов, бронходилататоров, глюкокортикостероидов). Необходимо тщательно наблюдать за пациентами с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также за теми, у кого ранее отмечались нежелательные реакции со стороны сердца и легких. При развитии инфузионных реакций, в зависимости от их тяжести и необходимого лечения, введение ритуксимаба следует временно приостановить или отменить. В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей 50% от предшествовавшей (например, 50 мг/ч вместо 100 мг/ч).

В связи с возможностью развития реакций гиперчувствительности при введении препарата Ритуксимаб, необходимо иметь средства для их купирования: эпинефрин (адреналин), антигистаминные и глюкокортикостероидные препараты.

Отсутствуют данные о безопасности применения ритуксимаба для лечения пациентов с умеренно выраженной сердечной недостаточностью (класс III по классификации NYHA) или тяжелыми неконтролируемыми сердечно-сосудистыми заболеваниями. У пациентов с исходным наличием ишемии сердца, по-

лучавших ритуксимаб, наблюдалось проявление симптомов соответствующих состояний, например, стенокардия, а также трепетание и мерцание предсердий. Пациенты с заболеванием сердца или предшествующими сердечно-легочными побочными реакциями требуют особого внимания в период лечения препаратом Ритуксимаб, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений у них должен быть учтен при рассмотрении возможности лечения. Во время введения препарата за ними следует внимательно наблюдать.

Из-за возможности развития гипотензии, не менее чем за 12 ч до инфузии препарата Ритуксимаб следует отказаться от приема антигипертензивных лекарственных средств.

Инфузионные реакции у пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом были схожи с наблюдавшимися в рамках клинических исследований у пациентов с ревматоидным артритом.

Нарушения со стороны сердца

В связи с возможностью развития стенокардии или аритмии (трепетание и фибрилляция предсердий), сердечной недостаточности или инфаркта миокарда, на фоне лечения ритуксимабом требуется тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердца в анамнезе.

Инфекции

С учетом механизма действия препарата Ритуксимаб и важной роли В-лимфоцитов в поддержании нормального иммунного ответа можно предположить, что пациенты имеют повышенный риск инфекций вследствие терапии препаратом Ритуксимаб.

У пациентов в ходе лечения ритуксимабом могут возникать серьезные инфекционные заболевания, в том числе с летальным исходом. Препарат Ритуксимаб не следует назначать пациентам с активной тяжелой инфекцией или выраженным иммунодефицитом (очень низкий уровень CD4+, CD8+ клеток). Следует соблюдать осторожность при решении вопроса о назначении препарата Ритуксимаб пациентам с рецидивирующей или хронической инфекцией в анамнезе или при наличии условий, предрасполагающих к развитию серьезных инфекций, например, гипогаммаглобулинемии. Рекомендуется определить уровень иммуноглобулинов перед началом лечения препаратом Ритуксимаб.

Пациентов с признаками инфекции, возникшими после терапии препаратом Ритуксимаб, следует своевременно обследовать и лечить соответствующим образом. Перед последующим курсом препарата Ритуксимаб пациенты должны быть обследованы повторно, должен быть оценен риск возникновения инфекционных заболеваний.

Очень редкие случаи ПМЛ со смертельным исходом были зарегистрированы после использования ритуксимаба для лечения больных с ревматоидным артритом и аутоиммунными заболеваниями, в том числе системной красной волчанкой и васкулитом.

Ритуксимаб

Гепатит В

При применении ритуксимаба у пациентов с ревматоидным артритом, гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом наблюдались случаи реактивации гепатита В (в том числе с летальным исходом). Перед назначением препарата Ритуксимаб всем пациентам следует пройти скрининг на выявление вируса гепатита В. Минимальный набор тестов должен включать определение HBsAg и HBeAb, в соответствии с местными рекомендациями перечень тестов может быть дополнен. Препарат Ритуксимаб не следует применять для лечения пациентов с активным гепатитом В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед применением препарата Ритуксимаб; в отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации гепатита В в соответствии с местными стандартами.

Поздняя нейтропения

Перед каждым курсом препарата Ритуксимаб, регулярно вплоть до истечения 6 месяцев после прекращения лечения, а также в случае возникновения признаков инфекции, рекомендуется измерять количество нейтрофилов.

Кожные реакции

При лечении ритуксимабом были зарегистрированы случаи развития таких тяжелых кожных реакций, как токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с летальным исходом. При выявлении данных реакций и подозрении на их связь с препаратом Ритуксимаб лечение следует прекратить и не возобновлять.

Иммунизация

Перед применением препарата Ритуксимаб следует изучить вакцинальный статус пациента и действовать согласно соответствующим рекомендациям по иммунизации. Вакцинацию следует завершить не менее чем за 4 недели до первого введения препарата Ритуксимаб.

Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения препаратом Ритуксимаб не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется во время лечения препаратом Ритуксимаб, или когда пул периферических В-клеток истощен. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа на такие вакцины может снижаться.

Через 6 месяцев терапии ритуксимабом и метотрексатом в рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с ревматоидным артритом наблюдалась сходная частота ответа на введение столбнячного анатоксина (39% и 42%, соответственно) по сравнению с терапией метотрексатом, также наблюдалось снижение частоты ответа на введение полисахаридной пневмококковой вакцины (43% и 82%, соответственно, как минимум 2 серотипа антител к

пневмококку), КНЛ-неоантигена (47% и 93%, соответственно). В случае необходимости вакцинации инактивированными вакцинами во время лечения препаратом Ритуксимаб она должна быть завершена не менее чем за 4 недели до повторного курса терапии.

Количество пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение ритуксимабом и имеющих положительный титр антител к *Streptococcus pneumoniae*, *Influenza*, паротиту, краснухе, ветряной оспе и столбнячному анатоксину до и через 1 год после начала терапии ритуксимабом не изменялось.

Сопутствующая и (или) последующая терапия с использованием других противоревматических препаратов при ревматоидном артрите

Совместное использование препарата Ритуксимаб с противоревматическими препаратами, отличающимися от указанных в разделе показаний и дозировки «Ревматоидный артрит», не рекомендуется.

Объем данных клинических исследований, необходимых для полной оценки безопасности последовательного применения других противоревматических препаратов (в том числе ингибиторов ФНО и других биопрепаратов) после лечения ритуксимабом, ограничен. Имеющиеся сведения позволяют заключить, что частота развития клинически значимых инфекций у больных, ранее получавших ритуксимаб, а впоследствии получавших терапию, изменяющую течение заболевания, остается неизменной. Однако следует внимательно наблюдать за пациентами для выявления признаков инфекции, если биологические агенты и (или) базисные препараты используются вскоре после терапии препаратом Ритуксимаб.

Злокачественные новообразования

Применение иммуномодулирующих препаратов может увеличить риск возникновения злокачественных новообразований. Данные, основанные на ограниченном опыте применения ритуксимаба для лечения больных с ревматоидным артритом, не позволяют утверждать о возможном повышении риска развития злокачественных новообразований. Тем не менее, на данный момент возможный риск развития солидных опухолей не может быть исключен.

Применение во время беременности и лактации

В связи с длительным периодом выведения ритуксимаба из организма пациентов с истощенным пулом В-клеток, женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения и в течение 12 месяцев после окончания лечения препаратом Ритуксимаб.

Иммуноглобулины G (IgG) способны проникать через плацентарный барьер. Уровень В-клеток у новорожденных при назначении ритуксимаба женщинам во время беременности в клинических исследованиях не изучался. У некоторых новорожденных, матери которых получали ритуксимаб во время беременности, наблюдались временное истощение пула В-клеток и лимфоцитопения.

Ритуксимаб

Эффективность и безопасность препарата у беременных женщин не доказана. По этим причинам не рекомендуется назначать препарат Ритуксимаб беременным женщинам, кроме случаев, когда предполагаемая польза превышает риск. Неизвестно, выделяется ли ритуксимаб с грудным молоком. Учитывая, что иммуноглобулины класса IgG, циркулирующие в крови матери, выделяются с грудным молоком, грудное вскармливание не следует производить во время и в течение 12 месяцев после лечения препаратом Ритуксимаб.

Исследования не выявили неблагоприятных воздействий ритуксимаба на репродуктивные органы.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Неизвестно влияет ли препарат Ритуксимаб на способность к управлению и работе с машинами и механизмами, хотя фармакологическая активность и описанные нежелательные явления не дают оснований предполагать такое влияние.

Рекомендации по применению

Введение препарата Ритуксимаб должно осуществляться под тщательным наблюдением опытного медицинского работника при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий.

Перед каждой инфузией препарата Ритуксимаб необходимо проводить премедикацию (жаропонижающий препарат, например, парацетамол, и антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин).

Пациентам с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом в состав премедикации необходимо включить глюкокортикостероиды, если они не применяются в составе схемы химиотерапии в сочетании с препаратом Ритуксимаб. Для снижения риска возникновения синдрома лизиса опухоли у пациентов ХЛЛ рекомендуется профилактическое обеспечение достаточной гидратации и введение урикостатилов за 48 часов до начала терапии. У пациентов с ХЛЛ и уровнем лимфоцитов $> 25 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется внутривенное введение преднизона/преднизолона в дозе 100 мг за короткое время до инфузии препарата Ритуксимаб для снижения частоты и тяжести острых инфузионных реакций и/или синдрома высвобождения цитокинов.

Пациентам с ревматоидным артритом в качестве премедикации следует ввести 100 мг метилпреднизолона внутривенно за 30 мин до применения препарата Ритуксимаб, чтобы избежать или уменьшить частоту и тяжесть инфузионных реакций.

Пациентам с гранулематозом с полиангиитом или микроскопическим полиангиитом рекомендуется вводить внутривенно по 1000 мг метилпреднизолона ежедневно в течение от 1 до 3 дней до первого применения препарата Ритуксимаб (последняя доза метилпреднизолона может быть введена в день первой

инфузии препарата Ритуксимаб). После этого следует назначить преднизолон в дозе 1 мг/кг/день перорально (не более 80 мг/день; с постепенным снижением дозы преднизолона до полной отмены, темпы снижения дозы определяются конкретной клинической ситуацией) во время и после применения Ритуксимаба. При необходимости рекомендуется проводить профилактические меры против развития пневмоцистной пневмонии (пневмонии, вызванной *P. jirovecii*) пациентам с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом во время и после лечения препаратом Ритуксимаб. Необходимо проверить маркировку препарата, чтобы убедиться, что пациенту будет введен препарат, соответствующий сделанному назначению.

Режим дозирования

Неходжкинская лимфома

Фолликулярная неходжкинская лимфома

Комбинированная терапия

Рекомендуемая доза препарата Ритуксимаб в сочетании с химиотерапией для индукционной терапии ранее не леченых пациентов или пациентов с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомой составляет 375 мг/м² площади поверхности тела на один цикл, до 8 циклов.

В случае химиотерапии с использованием глюкокортикоидных гормонов препарат Ритуксимаб следует применять в первый день каждого цикла химиотерапии после внутривенного введения глюкокортикоидного компонента химиотерапии.

Поддерживающая терапия

- Ранее не леченые пациенты с фолликулярной лимфомой

Рекомендуемая доза препарата Ритуксимаб для применения в поддерживающей терапии у ранее не леченых пациентов с фолликулярной лимфомой, ответивших на индукционную терапию, составляет 375 мг/м² площади поверхности тела 1 раз в 2 месяца (начинать поддерживающую терапию следует через 2 месяца после последней дозы индукционной терапии) до появления признаков прогрессирования заболевания или не дольше двух лет.

- Пациенты с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомой

Рекомендуемая доза препарата Ритуксимаб для применения в поддерживающей терапии у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомой, ответивших на индукционную терапию, составляет 375 мг/м² площади поверхности тела 1 раз в 3 месяца (начинать поддерживающую терапию следует через 3 месяца после последней дозы индукционной терапии) до появления признаков прогрессирования заболевания или не дольше двух лет.

Монотерапия

- Пациенты с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомой

Рекомендуемая доза препарата Ритуксимаб при применении в качестве моно-

Ритуксимаб

терапии для индукционного лечения у взрослых пациентов с химиоустойчивой фолликулярной лимфомой III-IV стадий или для лечения после второго и последующих рецидивов после проведенной химиотерапии составляет 375 мг/м² площади поверхности тела, внутривенно один раз в неделю в течение четырех недель.

Рекомендуемая доза препарата Ритуксимаб для применения в качестве монотерапии для лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомой, ответивших на предшествующую монотерапию ритуксимабом, составляет 375 мг/м² площади поверхности тела, внутривенно раз в неделю в течение четырех недель.

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома

Препарат Ритуксимаб следует применять в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР. Рекомендуемая доза составляет 375 мг/м² в первый день каждого цикла химиотерапии после внутривенного введения глюкокортикостероидного компонента химиотерапии по схеме СНОР, 8 циклов. Безопасность и эффективность применения ритуксимаба в комбинации с другими химиотерапевтическими схемами для лечения диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы не установлены.

Коррекция дозы препарата во время лечения.

Не рекомендуется снижать дозу препарата Ритуксимаб. При комбинированном применении химиотерапии с препаратом Ритуксимаб допустимо снижение доз компонентов химиотерапии по стандартным схемам.

Хронический лимфолейкоз

Рекомендуемая доза препарата Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией (у пациентов, ранее не получавших лечение, и при рецидивирующем/рефрактерном лимфолейкозе) составляет 375 мг/м² в 0 день первого цикла, затем 500 мг/м² в 1 день каждого последующего цикла, 6 циклов. Химиотерапию проводят после введения препарата Ритуксимаб.

Ревматоидный артрит

Курс лечения препаратом Ритуксимаб состоит из двух внутривенных инфузий в дозе 1000 мг каждая. Рекомендуемый режим введения препарата Ритуксимаб: первая инфузия внутривенно в дозе 1000 мг; повторная внутривенная инфузия в дозе 1000 мг должна выполняться через 2 недели.

Необходимость в проведении дальнейших курсов должна быть оценена через 24 недели после предыдущего курса.

Повторное лечение в эти сроки следует проводить только при сохранении остаточной активности болезни, в противном случае повторное лечение следует отложить до возобновления активности болезни.

Имеющиеся данные об эффективности ритуксимаба показывают, что клиниче-

ский ответ, как правило, достигается в течение 16-24 недель начального курса лечения. Необходимость продолжения терапии для пациентов, не имеющих признаков благоприятного терапевтического эффекта в течение этого периода времени, должна быть тщательно пересмотрена.

Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит

Рекомендуемая доза препарата Ритуксимаб для лечения, направленного на индукцию ремиссии гранулематоза с полиангиитом или микроскопического полиангиита: 375 мг/м² площади поверхности тела, внутривенно 1 раз в неделю в течение четырех недель (всего 4 инфузии).

После индукции ремиссии препаратом Ритуксимаб поддерживающую терапию следует начинать не ранее, чем через 16 недель после предыдущего введения препарата Ритуксимаб.

После индукции ремиссии другими иммуносупрессантами в соответствии со стандартами лечения, поддерживающую терапию препаратом Ритуксимаб следует начинать в течение четырех недельного периода после достижения ремиссии.

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

Особые группы пациентов

Дети

Эффективность и безопасность применения ритуксимаба у детей до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Пожилые пациенты

При лечении пожилых пациентов (старше 65 лет) коррекция дозы препарата не требуется.

Метод и путь введения

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

Ритуксимаб

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

Так как препарат Ритуксимаб не содержит консервантов, приготовленный раствор необходимо использовать немедленно. Приготовленный инфузионный раствор физически и химически стабилен в течение 12 часов при комнатной температуре или в течение не более 24 часов при температуре от 2 до 8° С.

Приготовленный раствор препарата Ритуксимаб вводят внутривенно капельно, через отдельный катетер. **Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!**

Для выявления возможного возникновения синдрома высвобождения цитокинов пациенты должны находиться под наблюдением.

При возникновении у пациентов тяжелых реакций (затрудненное дыхание, бронхоспазм, гипоксия) инфузию следует немедленно прекратить. Пациенты с неходжкинской лимфомой должны быть обследованы для выявления признаков синдрома лизиса опухоли, включая выполнение соответствующих лабораторных анализов, а также проведение рентгенографии грудной клетки для выявления инфильтративных изменений в легких. Лечение не должно возобновляться до полного разрешения всех симптомов, нормализации результатов лабораторных анализов и изменений, выявленных при рентгенографии грудной клетки. При соблюдении этих условий лечение может быть возобновлено, но скорость инфузии первой дозы препарата должна быть уменьшена, по крайней мере, в 2 раза. В случае повторного возникновения тяжелых нежелательных реакций необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности продолжении лечения, учитывая все особенности конкретного случая.

При возникновении легких и умеренных инфузионных реакций в большинстве случаев достаточно уменьшить скорость введения препарата. При улучшении состояния пациента скорость введения препарата может быть увеличена.

Первая инфузия

Рекомендуемая скорость первой инфузии препарата: 50 мг/ч; по прошествии первых 30 минут, скорость можно повышать на 50 мг/ч каждые 30 минут до максимального значения 400 мг/ч.

Последующие инфузии

Для всех показаний к применению

Скорость инфузии Ритуксимаба для последующих доз может начинаться со 100 мг/ч, и увеличиваться на 100мг/ч каждые 30 минут до максимального значения 400 мг/ч.

Только при ревматоидном артрите

Альтернативный ускоренный режим последующих инфузий:

Если у пациентов не наблюдалось проявления тяжелых инфузионных реакций при первой инфузии Ритуксимаба в дозе 1000 мг (стандартный режим коррекции скорости инфузии), скорость инфузии препарата может быть увеличена

при второй и последующих инфузиях при той же концентрации препарата (4 мг/мл в объеме 250 мл). Начальная скорость инфузии должна составлять 250 мг/ч первые 30 минут, затем скорость может быть увеличена до 600 мг/ч в течение следующих 90 минут. Если ускоренная инфузия переносится хорошо, то этот режим введения может быть использован при последующих инфузиях. Пациентам, имеющим клинически значимые сердечно-сосудистые заболевания, в том числе аритмию, или при наличии серьезных инфузионных реакций в ходе любого предыдущего лечения биопрепаратами, в т. ч. ритуксимабом, увеличивать скорость инфузий не рекомендуется.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Существует ограниченный опыт применения ритуксимаба в дозах, превышающих рекомендованные, в рамках клинических исследований у человека. Максимальная доза 5000 мг (2250 мг/м²) назначалась пациентам с хроническим лимфолейкозом в рамках клинического исследования в нарастающих дозах, дополнительных данных по безопасности не получено.

В случае выявления передозировки следует немедленно прекратить инфузию препарата и тщательно наблюдать за состоянием пациента.

При пострегистрационном наблюдении сообщалось о пяти случаях передозировки ритуксимабом. В трех случаях не сообщалось о нежелательных явлениях. Среди осложнений передозировки наблюдались гриппоподобные симптомы (доза ритуксимаба 1,8 г) и дыхательная недостаточность с летальным исходом (доза ритуксимаба 2,0 г).

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае

Применение при неходжкинской лимфоме и хроническом лимфолейкозе

Профиль безопасности ритуксимаба при лечении неходжкинской лимфомы и хронического лимфолейкоза определен на основе данных клинических испытаний и пострегистрационного наблюдения. Пациенты получали монотерапию ритуксимабом (индукционную терапию или поддерживающую терапию после индукционной) или терапию ритуксимабом в комбинации с химиотерапией.

Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших ритуксимаб, были инфузионные реакции, возникавшие у большинства пациентов во время первой инфузии. Частота связанных с инфузией симптомов существенно уменьшается с последующими инфузиями и составляет менее 1% после восьмой инфузии ритуксимаба.

Развитие инфекционных осложнений (преимущественно бактериальной и вирусной природы) наблюдалось приблизительно у 30-55% пациентов во время

Ритуксимаб

клинических исследований у пациентов с НХЛ и у 30-50% пациентов во время клинических исследований у пациентов с ХЛЛ.

Наиболее распространенные серьезные нежелательные лекарственные реакции:

- Инфузионные реакции (в т. ч. синдром высвобождения цитокинов и синдром лизиса опухоли).
- Инфекции.
- Сердечно-сосудистые нарушения.

Также среди серьезных были зафиксированы реактивация гепатита В и прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.

Частота возникновения побочных реакций при использовании ритуксимаба в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией приведена ниже. В каждой частотной группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения серьезности. Для оценки частоты реакций используются следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (не могут быть оценены на основе имеющихся данных).

НР, выявленные только во время пострегистрационного наблюдения, и для которых частота не может быть оценена, перечислены как «неизвестно».

НР в клинических исследованиях или во время пострегистрационного наблюдения у пациентов с НХЛ и ХЛЛ, получавших ритуксимаб в качестве монотерапии и (или) поддерживающей терапии или в комбинации с химиотерапией:

Очень часто

- бактериальные инфекции, вирусные инфекции, + бронхит;
- нейтропения, лейкопения, + фебрильная нейтропения, + тромбоцитопения;
- инфузионные реакции⁴, ангионевротический отек;
- тошнота;
- зуд, сыпь, + алопеция;
- лихорадка, озноб, астения, головная боль;
- уменьшение уровня IgG.

Часто

- сепсис, + пневмония, + инфекции, сопровождающиеся повышением температуры тела, + опоясывающий герпес, + инфекция дыхательных путей, грибковые инфекции, инфекции неизвестной этиологии, + острый бронхит, + синусит, гепатит В¹;
- анемия, + панцитопения, + гранулоцитопения;
- гиперчувствительность;

- гипергликемия, снижение веса, периферические отеки, отек лица, повышение ЛДГ, гипокальциемия;
- парестезии, гипестезия, возбуждение, бессонница, вазодилатация, головокружение, тревожность;
- нарушение слезоотделения, конъюнктивит;
- звон в ушах, боль в ушах;
- тахикардия, +инфаркт миокарда^{4,6}, аритмия, +фибрилляция предсердий, +заболевание сердца;
- гипертензия, ортостатическая гипотензия, гипотензия;
- бронхоспазм⁴, заболевания органов дыхания, боль в груди, одышка, усиление кашля, ринит;
- рвота, диарея, боль в животе, дисфагия, стоматит, запор, диспепсия, анорексия, раздражение в горле;
- крапивница, потливость, ночная потливость, +заболевание кожи;
- гипертонус, мышечная боль, боль в суставах, боль в спине, боль в шее, боль;
- боль в области опухоли, приливы, недомогание, гриппоподобный синдром, +утомляемость, + озноб, + полиорганная недостаточность⁴.

Нечасто

- нарушения свертываемости крови, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лимфаденопатия;
- депрессия, нервозность;
- дисгевзия;
- +левожелудочковая недостаточность, +наджелудочковая тахикардия, +желудочковая тахикардия, + стенокардия, + ишемия миокарда, брадикардия;
- астма, облитерирующий бронхиолит, болезни легких, гипоксия;
- увеличение живота;
- боль в месте инфузии.

Редко

- серьезные вирусные инфекции², пневмоцистная пневмония;
- анафилаксия;
- тяжелые сердечные заболевания^{4,6};
- интерстициальная болезнь легких⁷.

Очень редко

- прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия;
- транзиторное повышение уровня IgM в сыворотке крови³;
- синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов⁴, сыворо-

Ритуксимаб

- точная болезнь;
- периферическая невропатия, паралич лицевого нерва⁵;
- тяжелая потеря зрения⁵;
- сердечная недостаточность^{4,6}
- васкулит (преимущественно кожный), лейкоцитокластический васкулит;
- дыхательная недостаточность⁴;
- перфорация желудка и/или кишечника⁷;
- тяжелые буллезные кожные реакции, синдром Стивенса-Джонсона токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)⁷;
- почечная недостаточность^{b 4}.

Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

- поздняя нейтропения³;
- острая обратимая тромбоцитопения, ассоциированная с инфузионными реакциями⁴;
- потеря слуха⁵;
- инфильтрация легких.

Для каждого термина подсчет частоты проводился на основе любой степени проявления реакции (от легкой до тяжелой), за исключением терминов, отмеченных «+», для которых подсчет частоты основан только на тяжелых проявлениях (≥ 3 баллов по шкале Общих критериев токсичности Национального института рака (NCI CTC)) реакций. Учитывались только самые частые случаи проявления реакций в клинических исследованиях.

1 включает в себя реактивацию и первичные инфекции; частота основана на данных при терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ по схеме R-FC

2 см. также раздел инфекции ниже.

3 см. также раздел гематологических нежелательных реакций ниже.

4 см. также раздел инфузионных реакций ниже. Были зафиксированы редкие смертельные случаи.

5 признаки и симптомы нейропатии черепных нервов. Происходили в разное время вплоть до нескольких месяцев после завершения терапии ритуксимабом.

6 наблюдались в основном у пациентов с сердечными заболеваниями и/или предшествующей кардиотоксической химиотерапией и чаще всего сопровождалась инфузионными реакциями.

7 включая смертельные случаи.

Нежелательные явления, обозначенные приведенными ниже терминами, были зафиксированы во время клинических исследований, однако встречались с той же или меньшей частотой у групп пациентов, проходящих лечение ритуксимабом, по сравнению с контрольными группами: гематотоксичность, нейтропеническая инфекция, инфекции мочевыводящих путей, сенсорное расстройство, гипертермия.

Признаки и симптомы, указывающие на инфузионные реакции, были зафиксированы более чем у 50% пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, и преимущественно проявлялись во время первой инфузии в течение первого часа или двух. В основном они проявлялись в виде лихорадки, озноба и дрожи. Также наблюдали гиперемию, ангионевротический отек, бронхоспазм, рвоту, тошноту, крапивницу / сыпь, утомляемость, головную боль, раздражение горла, насморк, зуд, боль, тахикардию, артериальную гипертензию, гипотензию, одышку, диспепсию, астению и признаки синдрома лизиса опухоли. Тяжелые инфузионные реакции (такие как бронхоспазм, гипотензия) проявлялись не более чем в 12% случаев. Кроме того, в ряде случаев были зарегистрированы инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, отек легких и острая обратимая тромбоцитопения. Ухудшение течения уже существующих сердечных заболеваний, таких как стенокардия или застойная сердечная недостаточность, или тяжелые расстройства со стороны сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий), отек легких, полиорганная недостаточность, синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов, почечная недостаточность, и дыхательная недостаточность выявлялись с более низкой или неизвестной частотой. Частота возникновения симптомов инфузионных реакций существенно снижалась с последующими инфузиями. На восьмом цикле лечения, включающего ритуксимаб, они встречались у <1% пациентов.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

Ритуксимаб вызывает истощение пула В-лимфоцитов у 70-80% пациентов, при этом снижение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке наблюдается только у небольшого числа пациентов.

В рандомизированных исследованиях случаи проявления локального кандидоза и опоясывающего герпеса были зафиксированы намного чаще у групп, получавших лечение ритуксимабом. Тяжелые инфекции были зарегистрированы примерно у 4% пациентов, получавших монотерапию ритуксимабом. При проведении поддерживающей терапии ритуксимабом продолжительностью до 2 лет наблюдалось увеличение общей частоты инфекций, в том числе инфекций 3-4 степени тяжести, по сравнению с группой наблюдения. За 2-летний период лечения не получено каких-либо данных о кумулятивной токсичности в отношении риска развития инфекций.

Кроме того, в ходе лечения ритуксимабом были зафиксированы случаи проявления других тяжелых вирусных инфекций, в т. ч. новых случаев, реактивации или обострений ранее существовавших инфекций, в том числе с летальным исходом. Большинство пациентов получали ритуксимаб в комбинации с химиотерапией или как часть курса при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Ритуксимаб

Примерами таких серьезных вирусных инфекций являются инфекции, вызванные герпесвирусами (цитомегаловирус, вирус ветряной оспы и вирус простого герпеса), JC вирус (ПМЛ) и вирус гепатита С.

Случаи ПМЛ со смертельным исходом, произошедшие после прогрессирования заболевания и повторного лечения, также были зафиксированы в клинических исследованиях.

Были зафиксированы случаи реактивации гепатита В, большинство из которых были отмечены у больных, получающих ритуксимаб в сочетании с цитотоксической химиотерапией. У пациентов с рецидивирующим / химиоустойчивым ХЛЛ частота возникновения гепатита В 3-4 степени тяжести (реактивация и первичная инфекция) составляла 2% при лечении по схеме R-FC против 0% у пациентов, получающих терапию по схеме FC.

Прогрессирование саркомы Капоши наблюдалось у пациентов с ранее существовавшей саркомой Капоши, получающих терапию ритуксимабом. В большинстве случаев эти реакции наблюдались у ВИЧ-положительных пациентов и происходили при лечении препаратом по неутвержденным показаниям к применению.

Гематологические нежелательные реакции

Гематологические нарушения наблюдались у меньшинства пациентов и чаще всего были легкими и обратимыми. Тяжелая (3-4 степень тяжести) нейтропения наблюдалась у 4,2% пациентов, анемия у 1,1% пациентов, тромбоцитопения – у 1,7 % пациентов. В ходе поддерживающей терапии ритуксимабом продолжительностью до 2 лет лейкопения (5% по сравнению с 2%, 3-4 степени тяжести, соответственно) и нейтропения (10% и 4 %, 3-4 степени тяжести, соответственно) наблюдалась с большей частотой по сравнению с группами наблюдения. Тромбоцитопения развивалась редко (<1%, 3-4 степени тяжести), частота её не отличалась между группами. В ходе лечения ритуксимабом в комбинации с химиотерапией зафиксированы более частые случаи развития лейкопении 3-4 степени тяжести (R-СНОР 88% по сравнению с СНОР 79%, R-FC 23% по сравнению с FC 12%), нейтропении (R-CVP 24% по сравнению с CVP 14%; R-СНОР 97% по сравнению с СНОР 88%, R-FC 30% по сравнению с FC 19% у ранее нелеченых пациентов с ХЛЛ), панцитопении (R-FC 3% по сравнению с FC 1% у ранее не леченых пациентов с ХЛЛ), по сравнению с их частотой при применении только химиотерапии. Тем не менее, более высокая частота развития нейтропении у пациентов, получавших ритуксимаб в комбинации с химиотерапией, по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию, не была связана с более высокой частотой инфекционных осложнений.

Исследования у неполучавших ранее лечения пациентов и у пациентов с рецидивирующим или химиоустойчивым ХЛЛ показали, что у вплоть до 25%

пациентов, получающих терапию по схеме R-FC, нейтропения была затяжной (количество нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ в период между 24 и 42 днем после последнего введения препарата), или проявлялась поздно (количество нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ после 42 дня после последнего введения препарата у пациентов не имевших затяжной нейтропении и восстановившихся до 42 дня) после лечения ритуксимабом в комбинации с FC.

Различий в частоте развития анемии выявлено не было. Зафиксированы случаи проявления поздней нейтропении, начавшейся позднее чем через 4 недели после последней инфузии ритуксимаба.

В исследовании терапии первой линии при ХЛЛ у пациентов со стадией С по классификации Binet наблюдалось больше нежелательных явлений у пациентов, получавших R-FC, по сравнению с группой FC (R-FC 83% и FC 71%).

В исследовании при рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ тромбоцитопения 3-4 степени тяжести была зафиксирована у 11% пациентов из группы R-FC по сравнению с 9% пациентов из группы FC.

В исследованиях применения ритуксимаба при лечении пациентов с макроглобулинемией Вальденстрёма кратковременное повышение сывороточных уровней IgM было зафиксировано после начала лечения, что может сопровождаться развитием синдрома повышенной вязкости и сопутствующими ему проявлениями. Временно повышенный уровень IgM обычно возвращался к изначальным значениям в течение 4 месяцев.

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

Реакции со стороны сердечно-сосудистой системы при монотерапии ритуксимабом в клинических исследованиях отмечены у 18,8% пациентов. Наиболее часто встречались понижение и повышение артериального давления. Во время инфузии наблюдалось нарушение сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести (включая желудочковую и наджелудочковую тахикардию) и стенокардия.

Частота сердечно-сосудистых нарушений 3 и 4 степени тяжести при поддерживающей терапии была сходной у больных, получавших ритуксимаб и не получавших его. Серьезные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (в том числе, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, левожелудочковая недостаточность, ишемия миокарда) возникали у менее 1% больных, не получавших ритуксимаб, и у 3% больных, получавших ритуксимаб.

В исследованиях, оценивающих эффективность ритуксимаба в комбинации с химиотерапией частота нарушений сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести, главным образом наджелудочковых аритмий (тахикардия, трепетание и мерцание предсердий), в группе R-СНОР была выше (14 пациентов, 6,9%), чем в группе СНОР (3 пациента, 1,5%). Все аритмии развивались либо в связи с инфузией ритуксимаба, либо были связаны с такими предрасполагающими

Ритуксимаб

ми состояниями, как лихорадка, инфекция, острый инфаркт миокарда или на фоне сопутствующих заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Группы R-СНОР и СНОР не различались между собой по частоте других нежелательных явлений со стороны сердца 3 и 4 степени тяжести, включая сердечную недостаточность, заболевания миокарда и манифестацию ишемической болезни сердца.

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

Дыхательная система

Были зафиксированы случаи развития интерстициального заболевания легких, в том числе некоторые – с летальным исходом.

Неврологические расстройства

У 4 больных (2%) из группы R-СНОР (индукционная фаза лечения, включающая режим R-СНОР, не более 8 циклов) с сердечно-сосудистыми факторами риска развилось нарушение мозгового кровообращения, вызванное тромбоэмболией, в ходе первого цикла терапии. Разница между группами в частоте других тромбоэмболий отсутствовала. В группе СНОР цереброваскулярные явления были отмечены у 3 пациентов (1,5%), все они проявились в период последующего наблюдения.

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

Зафиксированы случаи развития синдрома обратимой задней энцефалопатии / обратимого заднего лейкоэнцефалопатического синдрома. Эти состояния проявлялись нарушением зрения, головной болью, судорогами и изменением психического состояния, сопровождавшимися или не сопровождавшимися гипертензией. Для подтверждения данных диагнозов необходимо выполнить визуализацию головного мозга. В выявленных случаях имелись известные факторы риска развития синдрома обратимой задней энцефалопатии / обратимого заднего лейкоэнцефалопатического синдрома, в том числе, основное заболевание пациента, гипертензия, иммуносупрессивная терапия и / или химиотерапия.

Желудочно-кишечные расстройства

Перфорации стенки желудочно-кишечного тракта, в некоторых случаях приводящие к смерти, были зафиксированы у пациентов, получавших ритуксимаб для лечения неходжкинской лимфомы. В большинстве из этих случаев ритуксимаб применялся в комплексе с химиотерапией.

Концентрация IgG

В клинических исследованиях поддерживающей терапии у пациентов с рецидивирующей / рефрактерной фолликулярной лимфомой, после индукционного курса медиана концентрация IgG была ниже нижней границы нормы (<7 г/л) и в группе, получавшей ритуксимаб, и в группе, не получавшей препарат. В группе, не получавшей ритуксимаб, медиана уровня IgG постепенно увеличилась и превысила нижнюю границу нормы, в то время как в группе, получавшей ритуксимаб, медиана уровня IgG не изменилась. У 60% пациентов, получавших ритуксимаб в течение 2 лет, уровень IgG оставался ниже нижней границы нормы, в то время как в группе, не получавшей терапии ритуксимабом, через 2 года доля таких пациентов снизилась до 36%.

Зафиксировано небольшое число спонтанных сообщений и публикаций о случаях развития гипогаммаглобулинемии у детей, получавших ритуксимаб. Некоторые из этих эпизодов были тяжелыми и требовали долговременной поддерживающей терапии иммуноглобулином.

О последствиях долгосрочного истощения пула В-клеток у пациентов детского возраста неизвестно.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона, в некоторых случаях приводившие к смерти, регистрировались очень редко.

Особые категории больных - монотерапия ритуксимабом

Старшая возрастная группа (≥ 65 лет):

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

Массивное опухолевое поражение:

Зафиксирована более высокая частота развития НР 3-4 степени тяжести у пациентов с массивным опухолевым поражением, чем без него (25,6 % и 15,4 % соответственно). Частота проявления НР любой степени у этих групп одинакова.

Повторная терапия:

Доля пациентов с НР при повторной терапии не отличается от таковой при проведении первоначальной терапии (любая степень и степени 3-4 НР).

Особые категории больных – комбинированное лечение ритуксимабом

Пожилые пациенты (≥ 65 лет):

При применении ритуксимаба в первой линии терапии, а также при терапии рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфолейкоза частота нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести со стороны системы крови и лимфатической системы была выше по сравнению с более молодыми пациентами (< 65 лет).

Ритуксимаб

Опыт применения препарата при ревматоидном артрите

Общий профиль безопасности ритуксимаба при лечении ревматоидного артрита определен на основании данных клинических исследований и пострегистрационного наблюдения.

Профиль безопасности применения ритуксимаба при лечении пациентов со среднетяжелым и тяжелым ревматоидным артритом представлен в следующих разделах. Информация о безопасности, собранная в ходе пострегистрационных наблюдений отражает ожидаемый профиль нежелательных реакций, установленный из материалов клинических исследований ритуксимаба.

Для оценки частоты реакций используются следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и неизвестно (не могут быть оценены на основе имеющихся данных). В каждой частотной группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения серьезности.

Среди нежелательных реакций, связанных с применением ритуксимаба, чаще всего были зафиксированы инфузионные реакции. С первой инфузией инфузионные реакции проявились у 23% пациентов, частота реакций уменьшалась с последующими инфузиями. Серьезные инфузионные реакции наблюдались редко (0,5% пациентов) и преимущественно во время начального курса.

В периоде пострегистрационного наблюдения помимо реакций, обнаруженных в клинических исследованиях применения при ревматоидном артрите, были зафиксированы случаи проявления ПМЛ и реакции по типу сывороточной болезни.

Обзор нежелательных лекарственных реакций, зафиксированных в ходе клинических и постмаркетинговых исследований лечения ритуксимабом пациентов с ревматоидным артритом:

Очень часто

- инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей;
- ³инфузионные реакции (гипертензия, тошнота, сыпь, лихорадка, зуд, крапивница, раздражение горла, приливы, гипотензия, ринит, дрожь, тахикардия, утомляемость, боль в ротоглотке, периферические отеки, эритема);
- головная боль;
- уменьшение уровня IgM⁴.

Часто

- бронхит, синусит, гастроэнтерит, микоз стоп;
- нейтропения¹;
- гиперхолестеринемия;
- парестезии, мигрень, головокружение, воспаление седалищного нерва;

- алопеция;
- депрессия, тревожность;
- диспепсия, диарея, гастроэзофагеальный рефлюкс, язвенный стоматит, боль в верхней части живота;
- артралгия / костно-мышечные боли, остеоартроз, бурсит;
- уменьшение уровня IgG ⁴.

Нечасто

- ³Инфузионные реакции (анасарка, бронхоспазм, свистящее дыхание, отек гортани, ангионевротический отек, генерализованный зуд, анафилаксия, анафилактоидные реакции);

Редко

- поздняя нейтропения ²;
- стенокардия, фибрилляции предсердий, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Очень редко

- ПМЛ, реактивация гепатита В;
- реакции по типу сывороточной болезни;
- трепетание предсердий;
- токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона ⁵.

1 Частота получена в рамках рутинного лабораторного мониторинга в ходе клинических исследований.

2 Частота получена на основе пострегистрационных данных.

3 Реакции, происходящие во время или в течение 24 часов после инфузии. См. также инфузионные реакции ниже. Инфузионные реакции могут возникнуть в результате гиперчувствительности и / или механизма действия препарата.

4 Включая результаты наблюдений, собранные в рамках рутинного лабораторного мониторинга.

5 Включая случаи с летальным исходом.

Множественная терапия

Профиль НР, возникших в ходе множественных курсов терапии ритуксимабом, сходен с профилем НР, возникших после первого применения. Частота всех нежелательных реакций после первого применения ритуксимаба была наибольшей в течение первых 6 месяцев и затем снижалась. Эта динамика, в основном, определяется большим числом инфузионных реакций (наиболее часто возникавших в течение первого курса лечения), обострением РА и инфекций; все названные реакции были наиболее частыми в первые 6 месяцев лечения.

Ритуксимаб

Описание некоторых нежелательных реакций

Инфузионные реакции

Инфузионные реакции оказались наиболее часто встречающейся нежелательной реакцией при введении ритуксимаба.

В пострегистрационном периоде были зафиксированы случаи проявления тяжелых инфузионных реакций со смертельным исходом.

В исследовании, направленном на оценку безопасности ускоренных инфузий ритуксимаба для лечения больных с РА, пациентам со среднетяжелым и тяжелым РА, без признаков серьезных инфузионных реакций в течение 24 часов после первой инфузии, ритуксимаб вводился в виде двухчасовой инфузии внутривенно. Из исследования были исключены пациенты с ранее выявлявшимися серьезными инфузионными реакциями на введение биопрепаратов для терапии РА. Частота, характер и тяжесть инфузионных реакций оказались сопоставимыми с наблюдаемыми ранее значениями. Серьезных инфузионных реакций зафиксировано не было.

Инфекции

Общая частота инфекций среди пациентов, получавших ритуксимаб, составила примерно 94 на 100 пациенто-лет. Инфекции были представлены в основном инфекциями верхних дыхательных путей и инфекциями мочевыводящих путей легкой и средней степени тяжести. Частота тяжелых инфекций и инфекций, требующих внутривенного введения антибиотиков, составила 4 на 100 пациенто-лет. Заметного роста частоты серьезных инфекций в ходе многократных курсов лечения ритуксимабом не наблюдалось. Инфекции нижних дыхательных путей (включая пневмонию) были зарегистрированы во время клинических испытаний со схожей частотой возникновения в группах, получавших ритуксимаб, по сравнению с контрольными группами.

Были зарегистрированы случаи развития прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии с летальным исходом у пациентов, проходивших лечение ритуксимабом по поводу ревматоидного артрита и аутоиммунных заболеваний, не предусмотренных показаниями к применению, в том числе, по поводу системной красной волчанки и васкулита.

У пациентов с неходжкинской лимфомой, получавших ритуксимаб в сочетании с цитотоксической химиотерапией, были зарегистрированы случаи реактивации гепатита В. У пациентов с РА, получавших ритуксимаб, случаи реактивации гепатита В фиксировались крайне редко.

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

Частота серьезных нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы составила 1,3 на 100 пациенто-лет у пациентов, получавших ритуксимаб и 1,3 на 100 пациенто-лет у пациентов, получавших плацебо. В ходе многократных курсов терапии ритуксимабом не было зафиксировано увели-

чения частоты как всех, так и только серьезных нежелательных реакций со стороны сердца.

Неврологические нарушения

Зафиксированы случаи развития синдрома обратимой задней энцефалопатии/ обратимого заднего лейкоэнцефалопатического синдрома. Эти состояния проявлялись нарушением зрения, головной болью, судорогами и изменением психического состояния, с или без сопутствующей гипертензии. Для подтверждения данных диагнозов необходимо провести визуализацию головного мозга. В выявленных случаях имелись известные факторы риска развития синдрома обратимой задней энцефалопатии / обратимого заднего лейкоэнцефалопатического синдрома, в том числе, основное заболевание пациента, гипертензия, иммуносупрессивная терапия и / или химиотерапия.

Нейтропения

Зафиксированы случаи развития нейтропении при лечении ритуксимабом, большинство из которых были временными, имели легкую или умеренную степени тяжести. Нейтропения может проявиться в течение нескольких месяцев после введения ритуксимаба. У 0,94% (13/1382) пациентов, получавших ритуксимаб, и у 0,27% (2/731) пациентов, получавших плацебо, развилась тяжелая нейтропения.

Случаи нейтропении, в том числе тяжелой поздней и устойчивой нейтропении, в ходе пострегистрационного наблюдения встречались редко, иногда они сопровождалась развитием инфекций со смертельным исходом.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона, некоторые со смертельным исходом, регистрировались очень редко.

Отклонения лабораторных показателей

У пациентов с РА, получавших ритуксимаб, возникала гипогаммаглобулинемия (уровень IgG или IgM ниже нижней границы нормы). Снижение уровня IgG или IgM не сопровождалось увеличением частоты случаев инфекционных заболеваний у пациентов.

Зафиксировано небольшое число спонтанных сообщений и публикаций о случаях развития гипогаммаглобулинемии у детей, получавших ритуксимаб. Некоторые из этих эпизодов были тяжелыми и требовали долговременной поддерживающей терапии иммуноглобулином.

О последствиях долгосрочного истощения пула В-клеток у пациентов детского возраста информации нет.

Опыт при лечении гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита

Нежелательные лекарственные реакции, приведенные в таблице 1, проявлялись у $\geq 5\%$ пациентов, получавших ритуксимаб.

Ритуксимаб

Таблица 1. Нежелательные лекарственные реакции, наблюдавшиеся в течение 6 месяцев у $\geq 5\%$ пациентов, получавших ритуксимаб, и с большей частотой, чем у пациентов группы сравнения в регистрационном клиническом исследовании

Система организма Нежелательное явление	Ритуксимаб (n=99)
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы	
тромбоцитопения	7%
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
диарея	18%
диспепсия	6%
запор	5%
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
периферические отёки	16%
Нарушения со стороны иммунной системы	
синдром высвобождения цитокинов	5%
Инфекции и инвазии	
инфекции мочевыводящих путей	7%
бронхит	5%
опоясывающий герпес	5%
назофарингит	5%
Лабораторные и инструментальные данные	
снижение гемоглобина	6%
Нарушения обмена веществ и питания	
гиперкалиемия	5%
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
мышечные спазмы	18%
артралгия	15%
боль в спине	10%
мышечная слабость	5%
скелетно-мышечные боли	5%
боль в конечностях	5%
Нарушения со стороны нервной системы	

головокружение	10%
тремор	10%
Психические расстройства	
бессонница	14%
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
кашель	12%
одышка	11%
носовое кровотечение	11%
заложенность носа	6%
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	
акне	7%
Нарушения со стороны сосудов	
гипертензия	12%
приливы	5%

Описание некоторых нежелательных реакций

Инфузионные реакции

Инфузионная реакция при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите определялась как любое нежелательное явление, возникшее в популяции оценки безопасности в течение 24 часов после инфузии и сочтенное исследователями как связанным с инфузией. Среди пациентов, получавших ритуксимаб, как минимум у 12% проявились инфузионные реакции. Все инфузионные реакции имели 1-2 степень по классификации СТС. Наиболее распространенными проявлениями инфузионных реакций были синдром высвобождения цитокинов, гиперемия, раздражение горла и тремор. Ритуксимаб применялся в комбинации с внутривенным введением глюкокортикоидов, что могло уменьшить частоту и тяжесть этих явлений.

Инфекции

У пациентов, получавших ритуксимаб, общая частота инфекций составляла примерно 237 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 197-285) в 6-месячной первичной конечной точке. Инфекции были представлены в основном инфекциями верхних дыхательных путей, опоясывающим герпесом и инфекциями мочевыводящих путей от легкой до умеренной степени тяжести. Частота серьезных инфекций составляла примерно 25 на 100 пациенто-лет. Самой часто сообщаемой серьезной инфекцией в группе ритуксимаба была пневмония с частотой 4%.

Злокачественные новообразования

Частота развития злокачественных новообразований у пациентов с гранулема-

Ритуксимаб

тозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом, получавших ритуксимаб, составила 2,00 на 100 пациенто-лет на дату общего закрытия исследования (завершение периода наблюдения последним пациентом). На основании стандартизированных коэффициентов заболеваемости, заболеваемость злокачественными новообразованиями оказалась сходной с ранее зафиксированной частотой заболеваемости у пациентов с ANCA-ассоциированным васкулитом.

Сердечно-сосудистые нежелательные реакции

Сердечно-сосудистые события наблюдались с частотой примерно 273 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 149-470) в 6-месячной первичной конечной точке. Частота серьезных кардиологических явлений составляла 2,1 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 3-15). Наиболее частыми явлениями оказались тахикардия (4%) и фибрилляция предсердий (3%).

Неврологические нарушения

При аутоиммунных процессах были зафиксированы случаи развития синдрома обратимой задней энцефалопатии/ обратимого заднего лейкоэнцефалопатического синдрома. Эти состояния проявлялись нарушением зрения, головной болью, судорогами и изменением психического состояния, с или без сопутствующей гипертензии. Для подтверждения данных диагнозов необходимо провести визуализацию головного мозга. В выявленных случаях имелись известные факторы риска развития синдрома обратимой задней энцефалопатии / обратимого заднего лейкоэнцефалопатического синдрома, в том числе, основное заболевание пациента, гипертензия, иммуносупрессивная терапия и / или химиотерапия.

Реактивация гепатита В

В ходе пострегистрационного наблюдения было зафиксировано небольшое число случаев реактивации гепатита В у пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом, получавших ритуксимаб. Некоторые из этих случаев окончились летальным исходом.

Гипогаммаглобулинемия

Гипогаммаглобулинемия (уровень IgA, IgG или IgM ниже нижней границы нормы) была зафиксирована у пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом, получавших ритуксимаб. В группе ритуксимаба 27%, 58% и 51% пациентов с нормальными уровнями иммуноглобулинов на исходный момент, имели низкие уровни IgA, IgG и IgM, соответственно. В группе циклофосфида таких пациентов оказалось 25%, 50% и 46%, соответственно. У пациентов с низким уровнем IgA, IgG или IgM не наблюдалось увеличения частоты случаев инфекционных заболеваний или числа серьезных инфекций.

Нейтропения

У 24% пациентов в группе ритуксимаба (один курс) и у 23% пациентов в группе циклофосфида зафиксированы случаи развития нейтропении степени 3 или выше по классификации СТС. Развитие нейтропении не было связано с увеличением заболеваемости серьезными инфекциями у пациентов, получавших ри-

туксимаб. Влияние многократных курсов ритуксимаба на развитие нейтропении у пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом в ходе клинических исследований не изучалось.

Заболевание кожи и подкожной клетчатки

Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона, регистрировались очень редко. В отдельных случаях был отмечен летальный исход.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один миллилитр препарата содержит

активное вещество: ритуксимаб – 10.0 мг

вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат – 7.35 мг, полисорбат 80 – 0.70 мг, натрия хлорид – 9.00 мг, кислота хлороводородная – до pH 6.5, вода для инъекций – до 1.0 мл.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Прозрачная, от бесцветного до светло-желтого цвета жидкость.

Форма выпуска и упаковка

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

По 10 мл или 50 мл препарата во флаконы бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные резиновыми пробками, с обкаткой алюминиевыми колпачками. На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 2 флакона (по 10 мл препарата) в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ. По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

По 1 флакону (по 50 мл препарата) вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Ритуксимаб

Срок хранения

30 месяцев.

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

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

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, стр. 16

Телефон: (7212) 90-80-51, факс: (7212) 90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

Сайт: www.kphk.kz.

Держатель регистрационного удостоверения

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, стр. 16

Телефон: (7212) 90-80-51, факс: (7212) 90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

Сайт: www.kphk.kz.

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, стр. 16

Телефон: (7212) 90-80-51, (7212) 90-80-43, факс: (7212) 90-65-49

E-mail: kphk@kphk.kz, medinfo@kphk.kz

Сайт: www.kphk.kz.