

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РедДитукс

(ReDditux)

Склад:

діюча речовина: ритуксимаб;

1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 10 мг ритуксимабу;

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

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: від прозорого до оплесцюючого (не більше еталонного стандарту III), від безбарвного до жовтуватого (не більше еталонного стандарту Y5) розчин, що практично не містить видимих часток.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ритуксимаб – генно-інженерне химерне моноклональне антитіло миші/людини, яке являє собою глікозильований імуноглобулін із послідовностями з постійного домена IgG1 людини та легких і важких ланцюгів змінних доменів миші. Антитіло виробляється культурою клітин ссавців (ячниками китайського хом'яка) у суспензії і очищається за допомогою афінної хроматографії та іонообміну із застосуванням особливих процедур інактивації і видалення вірусів. Реддитукс специфічно зв'язується з трансмембранним антигеном CD₂₀, неглікозильованим фосфопротеїном, розташованим на пре-В-лімфоцитах і зрілих В-лімфоцитах. Цей антиген експресується більш ніж у 95 % випадків при В-клітинних неходжкінських лімфомах. CD₂₀ розташований на нормальних і злоякісних В-клітинах, але відсутній на стовбурових гемопоетичних клітинах, про-В-клітинах, здорових плазматичних клітинах та здорових клітинах інших тканин. Після зв'язування з антитілом CD₂₀ не інтерналізується і не видаляється із клітинної мембрани у міжклітинне середовище. CD₂₀ не циркулює в плазмі у вигляді вільного антигену і тому не конкурує за зв'язування з антитілом.

Домен Fab ритуксимабу зв'язується з антигеном CD₂₀ на В-лімфоцитах, а домен Fc ініціює імунологічні реакції, які призводять до лізису В-клітин. Можливі механізми ефектор-опосередкованого клітинного лізису включають комплементзалежну цитотоксичність внаслідок C1q зв'язування, антитілозалежну клітинну цитотоксичність, опосередковану одним або кількома рецепторами Fc γ на поверхні гранулоцитів, макрофагів та НК-клітин. Також було продемонстровано, що зв'язування ритуксимабу з антигеном CD20 на В-лімфоцитах індукує загибель клітин внаслідок апоптозу. Число В-клітин у периферичній крові після першого введення препарату знижується до рівня нижче норми. У пацієнтів, яких лікували з приводу злоякісних захворювань крові, через 6 місяців кількість В-клітин починає відновлюватися, повертаючись до норми протягом 12 місяців після завершення терапії, однак в деяких пацієнтів тривалість періоду відновлення кількості В-клітин може бути довша (в середньому 23 місяці після індукційної терапії).

У пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом або мікроскопічним поліангіїтом число периферичних В-клітин у крові зменшилося до <10 клітин/мкл після двох інфузій ритуксимабу у дозі 375 мг/м² з частотою введення один раз на тиждень і залишалося на цьому рівні у більшості пацієнтів до 6 місяців. У більшості пацієнтів (81 %) спостерігалися ознаки відновлення числа В-клітин, при цьому до 12-го місяця число В-клітин >10 клітин/мкл, до 18-го місяця – до 87 %.

Фармакокінетика.

Неходжкінська лімфома

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу у групі пацієнтів з неходжкінською лімфомою при одноразовому або багаторазовому введенні ритуксимабу як монотерапії або в комбінації з хіміотерапією за схемою лікування СНОР (з циклофосфамідом, доксорубіцином, вінкристином, преднізолоном) застосовувані дози ритуксимабу становили від 100 до 500 мг/м² поверхні тіла, неспецифічний кліренс (CL₁), специфічний кліренс (CL₂) (вірогідно, пов'язані з В-клітинами або пухлинним навантаженням) і центральний об'єм розподілу (V₁) становили 0,14 л/добу, 0,59 л/добу та 2,7 л відповідно. Медіана термінального періоду напіввиведення ритуксимабу становила 22 дні (від 6,1 до 52 днів). Початковий рівень CD19-позитивних клітин та розмір пухлинного вогнища впливають на варіабельність CL₂ ритуксимабу у пацієнтів, які отримували лікування у дозі 375 мг/м² поверхні тіла, введеній внутрішньовенно 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів. Показник CL₂ був вищим у пацієнтів з більш високим рівнем CD19-позитивних клітин або більшим розміром пухлинного вогнища. Однак індивідуальна варіабельність CL₂ зберігалась і після корекції розміру пухлинного вогнища і рівня CD19-позитивних клітин. Зміни показника V₁ залежать від величини площі поверхні тіла (1,53-2,32 м²) і від хіміотерапії за схемою СНОР. Така варіабельність V₁ (27,1% та 19,0%) за рахунок коливання площі поверхні тіла та одночасної терапії за схемою лікування СНОР відповідно була відносно незначною. Впливу віку, статі та загального стану (оціненого за BOO3) на фармакокінетику ритуксимабу не відзначалось. Немає підстав очікувати істотного зменшення фармакокінетичних показників ритуксимабу в результаті корекції його дози з урахуванням будь-якої із досліджених коваріат. Ритуксимаб, введений у вигляді внутрішньовенної інфузії в дозі 375 мг/м² поверхні тіла з тижневими інтервалами (загалом 4 дози) 203 пацієнтам з неходжкінською лімфомою, які раніше не отримували лікування ритуксимабом, зумовлював середню C_{max} 486 мкг/мл (діапазон від 77,5 до 996,6 мкг/мл) після четвертої інфузії. Ритуксимаб був виявлений у сироватці крові пацієнтів через 3-6 місяців після завершення останнього курсу лікування. При введенні ритуксимабу в дозі 375 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії з

тижневими інтервалами (загалом 8 доз) 37 пацієнтам з неходжкінською лімфомою середня $C_{\max}$ зростала із кожною наступною інфузією, змінюючись із середнього значення 243 мкг/мл (діапазон від 16 до 582 мкг/мл) після першої інфузії до 550 мкг/мл (діапазон від 171 до 1177 мкг/мл) після восьмої інфузії. Фармакокінетичний профіль ритуксимабу (6 інфузій по 375 мг/м² поверхні тіла) у комбінації з 6 циклами хіміотерапії за схемою СНОР був практично таким же, як і при монотерапії.

Хронічний лімфолейкоз

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

Гранулематоз з поліангіїтом і мікроскопічний поліангіїт

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних 197 пацієнтів із гранулематозом з поліангіїтом та мікроскопічним поліангіїтом, які одержали 4 дози ритуксимабу по 375 мг/м² щотижнево, встановив, що середній термінальний період напіввиведення становив 23 дні (діапазон 9–49 днів). Середній кліренс ритуксимабу та об'єм розподілу становили 0,313 л/добу (діапазон 0,116–0,726 л/добу) та 4,50 л (діапазон 2,25–7,39 л) відповідно.

Клінічні характеристики.

Показання.

Неходжкінські лімфоми (NHL).

Рецидивуючі або резистентні до хіміотерапії В-клітинні, CD₂₀-позитивні неходжкінські лімфоми низького ступеня злоякісності або фолікулярні; CD₂₀-позитивні дифузні

В-великоклітинні неходжкінські лімфоми, в комбінації з хіміотерапією за схемою СНОР (циклофосамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон).

Фолікулярні лімфоми III–IV стадії, які є стійкими до хіміотерапії або знаходяться у стадії другого, або подальших рецидивів після хіміотерапії.

Раніше неліковані фолікулярні лімфоми III–IV стадії, у комбінації з CVP-хіміотерапією.

Підтримуюча терапія рецидивної/резистентної фолікулярної лімфоми, яка реагує на індукційну терапію.

Хронічний лімфолейкоз

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

Гранулематоз з поліангіїтом і мікроскопічний поліангіїт

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

Протипоказання.

Протипоказання для застосування при неходжкінській лімфомі та хронічному лімфолейкозі

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

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

Тяжкий імунodefіцит.

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

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

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

Тяжкий імунodefіцит.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Даних про взаємодію Реддитуксу з іншими лікарськими засобами на цей час обмежені.

У хворих, які мають антитіла до білків миші або інших антихимерних антитіл (ЛАМА/ЛАХА), можуть з'явитися реакції гіперчутливості або алергічні реакції при введенні інших діагностичних або терапевтичних моноклональних антитіл.

Переносимість одночасного або послідовного застосування ритуксимабу і препаратів, які можуть зменшити кількість здорових В-клітин (крім схем CHOP або CVP), не встановлена.

У пацієнтів з хронічним лімфолейкозом одночасне застосування з ритуксимабом не впливало на фармакокінетику флударабіну або циклофосфаміду. Також не спостерігалось очевидного впливу флударабіну і циклофосфаміду на фармакокінетику препарату Реддитуксу.

Відмічалась ниркова токсичність у пацієнтів, у яких спостерігається синдром лізису пухлини (TLS), а також у пацієнтів із неходжкінськими лімфомами (NHL), які отримували супутню терапію цисплатином під час клінічних випробувань.

Поєднання цисплатину та ритуксимабу не є затвердженою схемою лікування. Слід ретельно відстежувати ознаки ниркової недостатності та припинити застосування ритуксимабу у пацієнтів із підвищенням рівня креатиніну у сироватці крові або олігурії.

Особливості застосування.

Введення ритуксимабу слід проводити під ретельним спостереженням досвідченого медичного персоналу у спеціалізованих відділеннях, де можливе надання невідкладної допомоги.

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

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ).

Застосування ритуксимабу може бути асоційоване з підвищеним ризиком розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ).

Після застосування препарату дуже рідко реєструвалися випадки ПМЛ з летальним наслідком.

Пацієнтів слід регулярно контролювати щодо появи будь-яких нових або погіршення наявних неврологічних симптомів, що може свідчити про ПМЛ. Якщо підозрюють ПМЛ, подальше застосування ритуксимабу потрібно призупинити, поки ПМЛ не буде виключено.

Лікар повинен оцінити стан пацієнта, щоб визначити, чи є виявлені симптоми ознакою неврологічної дисфункції і чи свідчать ці симптоми про ПМЛ. Слід розглянути консультацію невропатолога як клінічно показану.

Якщо є які-небудь сумніви, слід розглянути необхідність подальшого обстеження, включаючи МРТ-сканування, бажано з використанням контрасту, аналіз спинномозкової рідини на ДНК вірусу Джона Канінгема (JC) та повторне неврологічне обстеження. Лікар повинен бути особливо уважним до симптомів ПМЛ, які пацієнт може не помітити (наприклад, когнітивні, неврологічні або психічні симптоми). Пацієнтам також слід порадити інформувати близьких та рідних про своє лікування, оскільки вони можуть помітити симптоми, про які пацієнт не знає. Якщо у пацієнта розвивається ПМЛ, застосування ритуксимабу потрібно остаточно припинити. Після відновлення імунної системи у пацієнтів з ПМЛ, які страждали на імунодефіцит, спостерігається стабілізація або покращення показників. На сьогодні невідомо, чи раннє виявлення ПМЛ та припинення терапії ритуксимабом можуть спричинити подібну стабілізацію або покращення показників.

Неходжкінська лімфома.

Інфузійні реакції.

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

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

Для *тяжкого синдрому вивільнення цитокінів* характерна виражена задишка, яка нерідко супроводжується бронхоспазмом та гіпоксією, додатково до гарячки, ознобу, тремтіння, кропив'янки та ангіоневротичного набряку. Цей синдром може асоціюватися з деякими ознаками *синдрому лізису пухлини*, такими як гіперурикемія, гіперкаліємія, гіпокальціємія, гіперфосфатемія, гостра ниркова недостатність, підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ), і також може асоціюватися з гострою дихальною недостатністю і смертю. Гостра дихальна недостатність може супроводжуватися такими явищами, як інтерстиціальна інфільтрація чи набряк легенів, що виявляються за допомогою рентгенографії грудної клітки. Часто синдром проявляється протягом однієї або двох годин після початку першої інфузії. Пацієнти з дихальною недостатністю в анамнезі або з пухлинною інфільтрацією легенів мають вищий ризик несприятливого результату, а тому їх лікування вимагає підвищеної обережності. При розвитку тяжкого синдрому вивільнення цитокінів слід негайно зупинити введення препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози») і застосувати інтенсивне симптоматичне лікування. Оскільки після початкового зменшення клінічних симптомів можливе їх посилення, такі пацієнти потребують ретельного спостереження, доки не буде купіровано або виключено синдром лізису пухлини та легеневої інфільтрацію. Подальше лікування пацієнтів після повного зникнення симптомів рідко призводило до повторного розвитку тяжкого синдрому вивільнення цитокінів. Лікування пацієнтів із високою пухлинною масою або з великою кількістю ($\geq 25 \times 10^9$ /л) циркулюючих злоякісних клітин (наприклад пацієнтів з хронічним лімфолейкозом), які мають підвищений ризик виникнення особливо тяжкого синдрому вивільнення цитокінів, слід проводити з винятковою обережністю. Такі пацієнти потребують особливо ретельного спостереження протягом усієї першої інфузії. Якщо під час першого циклу або будь-якого з наступних циклів у таких пацієнтів кількість лімфоцитів залишається $> 25 \times 10^9$ /л, необхідно розглянути можливість зменшення швидкості інфузії для першої інфузії або розділити введення препарату на два дні.

Інфузійні побічні реакції усіх типів спостерігалися у 77 % пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом (включаючи синдром вивільнення цитокінів, що супроводжувався артеріальною гіпотензією і бронхоспазмом у 10 % пацієнтів) (див. розділ «Побічні реакції»).

Ці симптоми зазвичай є оборотними при перериванні інфузії препарату і при застосуванні жарознижувальних, антигістамінних препаратів та в окремих випадках – кисню, внутрішньовенного введення фізіологічного розчину або бронходилататорів, а також глюкокортикоїдів, якщо необхідно. Тяжкі реакції описано вище.

Повідомлялося про анафілактичну та інші реакції гіперчутливості після внутрішньовенного введення пацієнтам засобів білкової природи. На відміну від синдрому вивільнення цитокінів, істинні реакції гіперчутливості зазвичай розвиваються протягом декількох хвилин після початку інфузії. Лікарські засоби для лікування реакцій гіперчутливості, наприклад адреналін, антигістамінні препарати та глюкокортикоїди, повинні бути наготові для негайного застосування у разі виникнення алергічної реакції на фоні введення препарату. Клінічні прояви

анафілаксії можуть бути подібними до клінічних проявів синдрому вивільнення цитокінів. Про реакції гіперчутливості повідомлялося рідше, ніж про реакції, що пов'язані з вивільненням цитокінів. В деяких випадках повідомлялося про додаткові реакції, такі як інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, набряк легенів та гостра оборотна тромбоцитопенія. Оскільки під час інфузії препарату може виникати артеріальна гіпотензія, слід утриматися від прийому гіпотензивних препаратів протягом 12 годин до інфузії препарату.

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

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

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

Інфекції. Серйозні інфекції, у т.ч. з летальними випадками, можуть розвиватися на фоні терапії ритуксимабом (див. розділ «Побічні реакції»). Препарат не слід вводити пацієнтам із гострими, тяжкими інфекціями (такими як туберкульоз, сепсис та опортуністичні інфекції, див. розділ «Протипоказання»).

Лікарям слід з обережністю розглядати питання щодо застосування ритуксимабу пацієнтам з рецидивуючими чи хронічними інфекціями в анамнезі або з основними захворюваннями, що можуть посилювати ризик виникнення тяжких інфекцій (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В у осіб, які отримували лікування ритуксимабом, у тому числі випадки блискавичного (фульмінантного) гепатиту з летальним наслідком. Більшість таких пацієнтів також отримували цитотоксичну хіміотерапію. У всіх пацієнтів до початку лікування слід провести скринінговий аналіз на вірус гепатиту В (ВГВ), який має включати як мінімум дослідження на HBsAg і HBcAb, а також може бути доповнений визначенням інших показників згідно з місцевими рекомендаціями. Ритуксимаб не слід застосовувати пацієнтам з активним гепатитом В. Пацієнтам з позитивними результатами серологічних досліджень на вірус гепатиту В (HBsAg або HBcAb) перед початком лікування слід проконсультуватися зі спеціалістами із захворювань печінки. За станом таких пацієнтів слід спостерігати і вести згідно з місцевими медичними стандартами з метою профілактики реактивації вірусу гепатиту В. Під час постмаркетингового застосування ритуксимабу при неходжкінській лімфомі та хронічному лімфолейкозі повідомлялося про дуже рідкі випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість пацієнтів отримували ритуксимаб у комбінації з хіміотерапією або в рамках програми трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Хибнонегативні результати серологічних тестів на інфекції. Через ризик хибнонегативних результатів серологічного тестування інфекцій слід розглянути альтернативні методи діагностики у разі виникнення симптомів, що свідчать про рідкісне інфекційне захворювання, зокрема вірус Західного Нілу і нейробореліоз.

Імунізація. Безпека імунізації живими вірусними вакцинами після терапії ритуксимабом пацієнтів з неходжкінською лімфомою та хронічним лімфолейкозом не вивчалася, тому вакцинація живими вірусними вакцинами не рекомендується. Пацієнтам, які отримували ритуксимаб, можна застосовувати вакцини, що не містять живих вірусів. Проте при застосуванні неживих вакцин може знижуватися частота відповіді. У нерандомізованому дослідженні пацієнти з рецидивуючими низькодиференційованими неходжкінськими лімфомами, які отримували ритуксимаб як монотерапію, при порівнянні зі здоровими добровольцями контрольної групи мали нижчу частоту відповіді на введення анатоксину правця (16 % проти 81 %) та KHL-неоантигену гемоціаніну лімфи равлика (Keyhole Limpet Haemocyanin, KLN) (4 % проти 76 % при оцінюванні для підвищеного титру антитіл більше ніж у 2 рази).

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

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

Гранулематоз з поліангіїтом і мікроскопічний поліангіїт

Інфузійні реакції

Застосування препарату Реддитукс асоціюється із пов'язаними з інфузією реакціями, що можуть бути зумовлені вивільненням цитокінів та/або інших хімічних медіаторів. Премедикацію, що полягає у введенні анальгетика/антипіретика та антигістамінного препарату, необхідно проводити перед кожною інфузією препарату Реддитукс.

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

Кардіальні розлади

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

Інфекції

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

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

Після застосування ритуксимабу повідомлялося про випадки ентеровірусного менінгоенцефаліту, включаючи летальні випадки.

Вірусний гепатит В

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

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

Пізня нейтропенія

Перед проведенням кожного курсу лікування препаратом Реддитукс слід визначати число

нейтрофілів у крові, а також регулярно протягом 6 місяців після припинення лікування і в разі виявлення симптомів інфекції (див. розділ «Побічні реакції»).

Реакції з боку шкіри

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

Імунізація

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

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

Пацієнтам, які отримували лікування препаратом Реддитукс, можна застосовувати вакцини, що не містять живих компонентів. Проте при застосуванні неживих вакцин може знижуватися швидкість відповіді на вакцинацію.

Злоякісні новоутворення

Імуномодуючі препарати можуть збільшувати ризик розвитку злоякісних новоутворень. Однак наявні дані не свідчать про підвищений ризик злоякісного новоутворення при застосуванні ритуксимабу для лікування пацієнтів з аутоімунними захворюваннями, крім ризику злоякісних новоутворень, вже пов'язаного з основним аутоімунним захворюванням. *Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності:* надходження препарату у навколишнє середовище необхідно звести до мінімуму. Препарат не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» за наявності такої.

Допоміжні речовини: цей лікарський засіб містить 2,27 ммоль (або 52,26 мг) натрію на флакон 10 мл і 11,36 ммоль (або 261,34 мг) натрію на флакон 50 мл. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування протизаплідних засобів чоловіками та жінками

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

Вагітність. Достатні та належним чином контрольовані дані з досліджень за участю вагітних жінок відсутні. Відомо, що імуноглобуліни IgG можуть проникати через плацентарний бар'єр. Шкідлива дія Реддитуксу на плід і вплив препарату на репродуктивну функцію невідомі, однак повідомлялося про тимчасове виснаження В-клітин та лімфоцитопенію у деяких дітей, матері яких отримували лікування під час вагітності. Подібні ефекти спостерігались у дослідженнях з тваринами. Тому Реддитукс не слід призначати вагітним, якщо можлива користь від застосування препарату не переважає потенційний ризик.

Період годування груддю. Обмежені дані щодо екскреції ритуксимабу у грудне молоко свідчать про дуже низький його рівень в грудному молоці (відносна доза для немовляти менше 0,4 %). Декілька випадків подальшого спостереження за немовлятами, які отримували грудне вигодовування, описують нормальний ріст і розвиток дітей до 1,5 року. Однак, оскільки ці дані є обмеженими і довгострокові результати щодо немовлят, які отримували грудне вигодовування, залишаються невідомими, годування груддю не рекомендується під час лікування ритуксимабом і оптимально протягом 12 місяців після його припинення.

Фертильність.

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

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

Досліджень впливу ритуксимабу на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами не проводили, однак відомі на сьогодні фармакологічна активність та побічні ефекти вказують на те, що такий вплив малоймовірний.

Спосіб застосування та дози.

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

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

У разі лікування пацієнтів із неходжкінською лімфомою та хронічним лімфоцитарним лейкозом слід розглянути доцільність застосування глюкокортикоїдів, якщо препарат Реддитукс не застосовується у комбінації із хіміотерапією, що містить глюкокортикоїди.

Пацієнтам із гранулематозом і поліангіїтом (гранулематозом Вегенера) або мікроскопічним поліангіїтом рекомендоване внутрішньовенне введення метилпреднізолону у дозі 1000 мг/добу протягом 1–3 днів перед першою інфузією препарату Реддитукс (останню дозу преднізолону можна ввести у той самий день, що і першу дозу препарату

Реддитукс). Надалі пацієнтам слід перорально приймати преднізон по 1 мг/кг/добу (не більше 80 мг/добу і зменшувати дозу якомога швидше, виходячи із клінічної потреби) протягом та після застосування препарату Реддитукс.

Профілактика з адекватною гідратацією та прийомом засобів, що знижують рівень сечової кислоти, починаючи за 48 годин до початку терапії, рекомендується пацієнтам із ХЛЛ для зниження ризику синдрому лізису пухлини. Пацієнтам з ХЛЛ, кількість лімфоцитів яких становить $> 25 \times 10^9 / \text{л}$, рекомендується ввести преднізон /преднізолон у дозі 100 мг внутрішньовенно незадовго до введення ритуксимабу для зменшення швидкості та вираженості гострих реакцій інфузії та / або синдрому вивільнення цитокінів.

Рекомендується проводити профілактику пневмоцистної пневмонії (*Pneumocystis jirovecii* рнеупонія (PCP) пацієнтам з гранулематозом і поліангіїтом (гранулематозом Вегенера) або мікроскопічним поліангіїтом або вульгарною пухирчаткою під час та після лікування препаратом, відповідно до локальних клінічних протоколів.

Дозування

Необхідно перевіряти етикетки лікарського засобу, щоб переконатися, що пацієнту вводять саме ту лікарську форму (для внутрішньовенного або підшкірного введення), яка була йому призначена.

Неходжкінська лімфома.

Фолікулярна неходжкінська лімфома.

Комбінована терапія

Рекомендована доза препарату Реддитукс у комбінації з хіміотерапією для індукційного лікування раніше нелікованих пацієнтів або пацієнтів з рецидивуючими/рефрактерними фолікулярними лімфомами становить 375 мг/м^2 поверхні тіла на цикл із загальною тривалістю лікування до 8 циклів.

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

Підтримуюча терапія.

Раніше нелікована фолікулярна лімфома.

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

Рецидивуюча/рефрактерна фолікулярна лімфома.

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

Монотерапія.

Рецидивуюча/рефрактерна фолікулярна лімфома.

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

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

Дифузна В-великоклітинна неходжкінська лімфома.

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

Корекція дози у ході терапії. Не рекомендується знижувати дозу Реддитуксу. Якщо Реддитукс вводиться у комбінації з СНОР- або CVP-хіміотерапією, потрібно керуватися стандартними рекомендаціями щодо зниження дози хіміотерапевтичних препаратів.

Хронічний лімфолейкоз.

У пацієнтів з хронічним лімфолейкозом за 48 годин до початку інфузії препарату Реддитукс необхідно провести профілактику із застосуванням адекватної гідратації та засобів, які зменшують рівень сечової кислоти, з метою зниження ризику синдрому лізису пухлини.

При кількості лімфоцитів більше 25×10⁹/л рекомендується призначення преднізону/преднізолону у дозі 100 мг внутрішньовенно незадовго перед інфузією препарату Реддитукс з метою зменшення частоти і тяжкості гострих інфузійних реакцій та/або синдрому вивільнення цитокінів.

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

Гранулематоз з поліангіїтом і мікроскопічний поліангіїт.

Рекомендована доза препарату Реддитукс з метою індукції ремісії гранулематозу з поліангіїтом і мікроскопічного поліангіїту становить 375 мг/м² поверхні тіла, що вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії один раз на тиждень протягом 4 тижнів (всього 4 інфузії).

Під час і після завершення терапії препаратом Реддитукс у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом або мікроскопічним поліангіїтом рекомендується проведення профілактики пневмоцистної пневмонії (спричиненої *Pneumocystis jirovecii*).

Підтримуюча терапія.

Після індукції ремісії, спричиненої Реддитуксом підтримуюче лікування слід розпочинати не раніше ніж через 16 тижнів після останньої інфузії препарату Реддитукс.

Після індукції ремісії іншими стандартними лікарськими засобами – імунодепресантами, підтримуюче лікування Реддитуксом слід розпочинати протягом 4 тижневого періоду, що настає після ремісії захворювання.

Реддитукс слід вводити у вигляді двох інфузій 500 мг внутрішньовенно, з інтервалом два тижні, з подальшим введенням 500 мг внутрішньовенно наступні кожні 6 місяців. Пацієнти повинні отримувати Реддитукс мінімум протягом 24 місяців після досягнення ремісії (відсутність клінічних ознак та симптомів). Пацієнтам, у яких може бути підвищений ризик рецидиву, лікарі повинні розглянути більш тривалу підтримуючу терапію Реддитуксом, до 5-ти років.

Дозування у особливих випадках.

Хворі літнього віку (віком від 65 років). Коригування дози для хворих літнього віку не потрібне.

Правила приготування і зберігання розчину

Необхідну кількість Реддитуксу розводять в асептичних умовах до розрахованої концентрації ритуксимабу 1–4 мг/мл у флаконі (пакеті) для інфузій зі стерильним і апірогенним 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози. Для перемішування розчину посудину обережно перевертають (запобігаючи піноутворенню).

Препарат перед застосуванням необхідно візуально перевірити на наявність сторонніх домішок або зміну кольору. Оскільки Реддитукс не містить консервантів, приготований розчин необхідно використати негайно. Приготовані інфузійні розчини Реддитуксу стабільні протягом 12 годин при кімнатній температурі або протягом не більше 24 годин при температурі 2–8 °C.

Слід забезпечити стерильність приготованого розчину. Оскільки лікарський засіб не містить ніяких антибактеріальних консервантів чи бактеріостатичних засобів, слід дотримуватись правил асептики.

З мікробіологічної точки зору приготовлений розчин потрібно використати негайно.

Якщо препарат не використовується відразу, то час та умови зберігання приготовленого розчину є відповідальністю споживача та не повинні перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8 °C і лише тоді, коли приготування розчину проводилося в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Спосіб введення.

Стандартний режим дозування. Підготований розчин ритуксимабу у дозі 375 мг/м² потрібно вводити внутрішньовенно інфузійно (повільно) через окремий катетер 1 раз на тиждень. Не можна вводити внутрішньовенно струминно або болюсно.

Спосіб введення.

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

Не можна вводити препарат внутрішньовенно струминно чи болюсно.

Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо появи синдрому вивільнення цитокінів (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнти, в яких розвиваються прояви тяжких реакцій, зокрема виражена задишка, бронхоспазм або гіпоксія, потребують негайного переривання інфузії. Після виникнення таких реакцій пацієнтів з неходжкінською лімфомою потрібно обстежити на ознаки синдрому лізису пухлини, у тому числі провести відповідні лабораторні аналізи, а також рентгенографію грудної клітки для виявлення інфільтратів у легенях. Інфузії не слід поновлювати, поки повністю не зникнуть усі симптоми та нормалізуються лабораторні показники і дані рентгенографії грудної клітки. Тоді інфузію можна поновити зі швидкістю, що становить не більше ніж половину початкової швидкості. Якщо такі ж тяжкі побічні реакції трапляються і вдруге, слід серйозно обмірковувати рішення стосовно припинення лікування у конкретному випадку.

Реакції легкої або помірної тяжкості, пов'язані з інфузією (див. розділ «Особливості застосування»), зазвичай минають при зменшенні швидкості інфузії. Швидкість інфузії можна збільшити при полегшенні симптомів.

Перше вливання кожного курсу. Рекомендована початкова швидкість інфузії становить 50 мг/год; після перших 30 хвилин її можна збільшувати на 50 мг/год кожні 30 хвилин до максимального значення 400 мг/год.

Подальші інфузії

Всі показання

Наступні дози ритуксимабу можна вливати з початковою швидкістю 100 мг/год і збільшувати на 100 мг/год кожні 30 хвилин до максимального значення 400 мг/год.

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

Діти. Ритуксимаб не рекомендований до застосування дітям, оскільки немає даних про безпеку та ефективність.

Передозування.

Досвід застосування препарату Реддитукс у дозах, вищих за схвалені для

внутрішньовенного введення, у клінічних дослідженнях обмежений. На цей час найбільша внутрішньовенна доза ритуксимабу, що була досліджена у людини, становить 5000 мг (2250 мг/м²). Цю дозу було застосовано у клінічному дослідженні зі збільшенням дози пацієнтам із хронічним лімфоцитарним лейкозом. Додаткових загроз безпеці пацієнтів виявлено не було.

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

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

Побічні реакції.

Неходжкінські лімфоми і хронічний лімфолейкоз

Загальний профіль безпеки

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

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

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

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

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

Далі наводяться побічні реакції, що спостерігалися під час монотерапії ритуксимабом або при комбінованому застосуванні з хіміотерапією. У кожній групі частоти побічні реакції наводяться у порядку зменшення серйозності.

Для опису частоти побічних реакцій використовуються такі категорії: дуже часті ($\geq 1/10$), часті

($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (не можна розрахувати на основі наявних даних). Побічні реакції, ідентифіковані тільки протягом післяреєстраційного спостереження, частоту яких не можна розрахувати, вказані у категорії «частота невідома».

Реакції на інфузію. Часті – озноб, нездужання, задишка, диспепсія, нудота, блювання, слабкість, головний біль, припливи крові, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, гарячка, свербіж, кропив'янка, висипання, подразнення глотки, риніт, бронхоспазм, тахікардія, астенія та ознаки синдрому лізису пухлини. В окремих випадках під час застосування схеми R-СНОР хіміотерапії – інфаркт міокарда, фібриляція передсердь та набряк легень.

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

Інфекції та інвазії.

Дуже часті – бактеріальні інфекції, вірусні інфекції, бронхіт*;

часті – сепсис, пневмонія*, фебрильна інфекція*, оперізуючий лишай*, інфекції дихальних шляхів*, грибові інфекції, інфекції невідомої етіології, гострий бронхіт*, синусит*, гепатит В¹; поодинокі – серйозні вірусні інфекції², пневмоцистна пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii*; рідкісні – прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), частота невідома – ентеровірусний менінгоенцефаліт^{2,8}

Порушення з боку імунної системи.

Дуже часті – інфузійні реакції⁴, ангіоневротичний набряк; часті – підвищена чутливість;

поодинокі – анафілаксія; рідкісні – синдром лізису пухлини, синдром вивільнення цитокінів⁴, сироваткова хвороба; частота невідома – гостра оборотна тромбоцитопенія, пов'язана з інфузією⁴.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Дуже часті – лейкопенія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія*, тромбоцитопенія*; часті – анемія, панцитопенія*, гранулоцитопенія*; нечасті – порушення згортання крові, апластична

анемія, гемолітична анемія, лімфаденопатія; рідкісні – тимчасове збільшення рівнів IgM в сироватці крові³; частота невідома – пізня нейтропенія³.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Часті – бронхоспазм⁴, захворювання дихальної системи, біль у грудях, задишка, посилений кашель, нежить, риніт, гостра дихальна недостатність, легеневі інфільтрати; нечасті – астма, облітеруючий бронхіоліт, розлад легеневої функції, гіпоксія; поодинокі – інтерстиціальне захворювання легенів⁷; рідкісні – дихальна недостатність⁴; частота невідома – легеневі інфільтрати.

З боку травної системи.

Дуже часті – нудота; часті – блювання, діарея, біль у животі, дисфагія, стоматит, закреп, диспепсія, анорексія, подразнення горла, відсутність апетиту, порушення смакових відчуттів;

нечасті – здуття живота; рідкісні – шлунково-кишкова перфорація⁷

Кардіальні порушення:

часті – інфаркт міокарда*^{4 та 6}, аритмія (включаючи шлуночкову та надшлуночкову тахікардію, тріпотіння передсердь)*, фібриляція передсердь*, тахікардія*, порушення з боку серця*; нечасті – лівошлуночкова недостатність*, суправентрикулярна тахікардія*, шлуночкова тахікардія*, стенокардія*, ішемія міокарда*, брадикардія; поодинокі – тяжкі захворювання серця^{4 і 6}; рідкісні – серцева недостатність^{4 і 6}.

Судинні порушення: часті – артеріальна гіпертензія, ортостатична гіпотонія, артеріальна гіпотензія, вазодилатація; рідкісні – васкуліт (переважно шкірний), лейкоцитокластичний васкуліт, венозний тромбоз, у т.ч. тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок.

З боку нервової системи.

Часті – парестезії, гіпоестезії, збудження, безсоння, розширення судин, запаморочення, тривога; головний біль, мігрень; нечасті – дисгевзія; рідкісні – периферична нейропатія, параліч лицьового нерва⁵, нейропатія черепно-мозкових нервів, зниження гостроти зору, слуху, ураження інших органів чуття, ішемічні порушення мозкового кровообігу; частота невідома – краніальна нейропатія, втрата іншої чутливості⁵,

З боку психіки. Часті – сплутана свідомість; нечасті – депресія, нервозність, непритомність

Порушення обміну речовин і харчування. Часті – гіперглікемія, зниження маси тіла, периферичні набряки, підвищення активності ЛДГ, гіпокальціємія, декомпенсація цукрового діабету, набряк обличчя.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини. Часті – гіпертонус, міалгія, артралгія, біль, біль у спині, біль у шиї, біль у грудній клітці, м'язові спазми, остеоартрит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часті – свербіж, висипання, алопеція, подразнення шкіри; часті – кропив'янка, підвищена пітливість, нічна пітливість, розлади з боку

шкіри*; рідкісні – тяжкі бульозні шкірні реакції, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла⁷) із можливим летальним наслідком.

З боку органів зору. Часті – порушення слезовиділення, кон'юнктивіт, рідкісні – тяжка втрата зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату. Часті – біль та шум у вухах; частота невідома – втрата слуху⁵.

З боку нирок та сечовидільної системи. Рідкісні – ниркова недостатність⁴.

З боку лабораторних показників. Часті – підвищення активності ЛДГ, гіпокальціємія, гіперхолестеринемія, гіперкаліємія, бактеріємія, знижений рівень IgG.

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

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

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

² Також див. розділ «Інфекції» нижче.

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

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

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

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

⁷ В тому числі випадки з летальним наслідком.

⁸ Спостерігалось протягом післяреєстраційного застосування.

Опис окремих побічних реакцій

Інфекції

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

Про випадки локалізованої кандидозної інфекції, а також про випадки оперізуючого лишая повідомлялося з більшою частотою в групах пацієнтів, які в ході рандомізованих досліджень отримували лікування ритуксимабом. Тяжкі інфекції розвинулися приблизно у 4 % пацієнтів, які отримували препарат як монотерапію. Більш висока частота інфекцій в цілому, у тому числі інфекцій 3 чи 4 ступенів, спостерігалася на фоні підтримуючого лікування ритуксимабом протягом періоду тривалістю до 2 років порівняно із групою спостереження. Не відзначалося кумулятивної токсичності стосовно інфекцій, зареєстрованих протягом дворічного періоду лікування. Крім того, при лікуванні ритуксимабом повідомлялося про інші серйозні вірусні інфекції (першу появу, реактивацію чи загострення) у деяких випадках з летальним наслідком. Більшість пацієнтів отримували лікування ритуксимабом у комбінації з хіміотерапією або в рамках трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Прикладами таких серйозних вірусних інфекцій є інфекції, спричинені вірусами герпесу (цитомегаловірус, вірус вітряної віспи та вірус простого герпесу), вірусом Джона Канінгема (JC) (прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)) ентеровірус (менінгоенцефаліт) та вірусом гепатиту С. Випадки ПМЛ з летальним наслідком, що виникали після прогресування захворювання та повторного лікування, також спостерігалися під час клінічних досліджень. Надходили повідомлення про випадки реактивації вірусу гепатиту В, більшість з яких спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування препаратом у комбінації з цитотоксичною хіміотерапією. Прогресування саркоми Капоші спостерігалася у пацієнтів з уже наявною саркомою Капоші, які отримували лікування ритуксимабом. Вказані випадки спостерігалися при застосуванні препарату за незареєстрованими показаннями, а більшість пацієнтів були ВІЛ-позитивними.

Побічні реакції з боку крові

У клінічних дослідженнях монотерапії ритуксимабом, що вводився пацієнтам протягом 4 тижнів, відхилення в аналізі крові спостерігалися у меншій кількості пацієнтів і зазвичай були легкими та мали оборотний характер. Тяжка (ступеня 3/4) нейтропенія виникала у 4,2 % пацієнтів, анемія – у 1,1 %, а тромбоцитопенія – у 1,7 % пацієнтів. Під час підтримуючого лікування ритуксимабом протягом періоду до 2 років про лейкопенію (5 % проти 2 %, ступінь 3/4) та нейтропенію (10 % проти 4 %, ступінь 3/4) повідомлялося частіше, ніж в групі спостереження. Частота тромбоцитопенії була низькою (<1 %, ступінь 3/4) і не відрізнялася між групами лікування.

У дослідженнях ритуксимабу комбінації з хіміотерапією лейкопенія ступеня 3/4 (ритуксимаб-СНОР 88 % порівняно з СНОР 79 %; R-FC 23 % порівняно з FC 12 %), нейтропенія (ритуксимаб-циклофосамід, вінкристин, преднізолон (CVP) 24 % порівняно з CVP 14 %; R-СНОР 97 % порівняно з СНОР 88 %; R-FC 30 % порівняно з FC 19% при раніше нелікованому хронічному лімфолейкозі), панцитопенія (R-FC 3 % порівняно з FC 1 % при раніше нелікованому хронічному лімфолейкозі) зазвичай спостерігалися із вищою частотою порівняно із застосуванням тільки хіміотерапії.

Проте вища частота нейтропенії у пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом з хіміотерапією, не асоціювалася із вищою частотою розвитку інфекцій та паразитарних захворювань порівняно з пацієнтами, які отримували тільки хіміотерапію. В дослідженнях у раніше нелікованих пацієнтів з ХЛЛ і пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ХЛЛ було встановлено, що у 25 % пацієнтів, які отримували схему лікування R-FC, нейтропенія була тривалою (тобто число нейтрофілів залишалося нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ в період з 24-го по 42-й день

після введення останньої дози) або розвивалася пізно (тобто число нейтрофілів нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ після 42-го дня після введення останньої дози у пацієнтів без тривалої нейтропенії в анамнезі або у яких відбулося відновлення числа нейтрофілів до 42-го дня) після лікування ритуксимабом у комбінації зі схемою FC. Немає повідомлень про відмінності стосовно частоти виникнення анемії. Повідомлялося про окремі випадки пізньої нейтропенії, що розвивалася більше ніж через чотири тижні після останньої інфузії препарату. У дослідженні препарату як лікування першої лінії при хронічному лімфолейкозі у пацієнтів із стадією С за Бінетом [Binet] більша частота побічних реакцій спостерігалася в групі лікування за схемою R-FC, ніж в групі лікування за схемою FC (R-FC 83 % проти FC 71 %). У дослідженні при рецидивуючому/рефрактерному хронічному лімфолейкозі тромбоцитопенія 3/4 ступеня спостерігалася у 11 % пацієнтів у групі лікування за схемою R-FC порівняно з 9 % пацієнтів в групі FC.

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

Побічні реакції з боку серцево-судинної системи

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

При хронічному лімфоцитарному лейкозі загальна частота розладів з боку серця 3-го чи 4-го ступенів була низькою як у дослідженні препарату як лікування першої лінії (4 % для схеми лікування R-FC, 3 % для схеми лікування FC), так і в дослідженні при рецидивуючому/рефрактерному захворюванні (4 % для схеми лікування R-FC, 4 % для схеми лікування FC).

Органи дихання

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

Неврологічні порушення

Під час терапії (початкова фаза лікування в складі терапії за схемою R-CHOP не більше 8 циклів) у пацієнтів, які отримували лікування за схемою R-CHOP, усі з факторами ризику для серцево-судинної системи, на фоні першого циклу лікування розвинулися гострі розлади мозкового кровообігу тромбоемболічного генезу. Відмінностей між групами лікування щодо частоти інших тромбоемболічних явищ не було. Для порівняння, у пацієнтів в групі лікування за схемою CHOP спостерігалися цереброваскулярні явища, що розвинулися під час періоду подальшого спостереження. Повідомлялося про синдром реверсивної задньої енцефалопатії / синдром реверсивної задньої лейкоенцефалопатії. Симптоми включали зорові розлади, головний біль, епілепсію та зміни психічного стану, що супроводжувалися або не супроводжувалися артеріальною гіпертензією. Діагноз синдрому реверсивної задньої енцефалопатії / синдрому реверсивної задньої лейкоенцефалопатії потребує підтвердження за допомогою томографії головного мозку. У випадках, про які повідомлялось, відзначалися визначені фактори ризику розвитку синдрому реверсивної задньої енцефалопатії / синдрому реверсивної задньої лейкоенцефалопатії, в тому числі основне захворювання пацієнта, артеріальна гіпертензія, імуносупресивна терапія та/або хіміотерапія.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

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

Рівні IgG

У клінічних дослідженнях підтримуючого лікування ритуксимабом при рецидивуючій/рефрактерній фолікулярній лімфомі медіана рівня IgG знаходилася нижче нижньої межі нормального значення (LLN) (<7 г/л) після індукційного лікування як в групі спостереження, так і в групі лікування препаратом. У групі спостереження медіана рівня IgG надалі зростала, досягаючи значення вище LLN, але залишалася незмінною в групі лікування ритуксимабом. Частка пацієнтів з рівнем IgG нижче LLN становила близько

60 % у групі прийому ритуксимабу впродовж 2 років періоду лікування, тоді як в групі спостереження відзначено її зменшення (36 % після 2 років).

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

Реакції з боку шкіри

Дуже рідко повідомлялося про випадки токсичного епідермального некролізу (синдром Лайєлла) і синдрому Стівенса – Джонсона, деякі з них мали летальний наслідок.

Субпопуляції пацієнтів (монотерапія препаратом Реддитукс)

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

Високе пухлинне навантаження

У пацієнтів з високим пухлинним навантаженням частота побічних реакцій 3/4 ступеня була

вищою порівняно з такою у пацієнтів без високого пухлинного навантаження (25,6 % проти 5,4 %). Частота побічних реакцій усіх ступенів була подібною в обох групах пацієнтів.

Повторне лікування

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

Субпопуляції пацієнтів (комбінована терапія препаратом Реддитукс)

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

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

Реддитукс при терапії гранулематозу з поліангіїтом і мікроскопічного поліангіїту

В клінічному дослідженні гранулематозу з поліангіїтом і мікроскопічного поліангіїту 99 пацієнтів отримували лікування ритуксимабом (375 мг/м^2 один раз на тиждень протягом 4 тижнів) і глюкокортикоїдами.

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

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

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

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

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

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

Обстеження: зниження рівня гемоглобіну (6 %).

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

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

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

Психічні розлади: безсоння (14 %).

Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: кашель (12 %),

задишка (11 %), носова кровотеча (11 %), закладеність носа (6 %).

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

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

Окремі побічні реакції

Інфузійні реакції

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

Інфекції

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

Злоякісні новоутворення

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

Побічні реакції з боку серцево-судинної системи

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

Неврологічні порушення

Отримано повідомлення про випадки синдрому зворотної задньої енцефалопатії (СЗЗЕ)/

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

Реактивація гепатиту В

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

Гіпогаммаглобулінемія

Гіпогаммаглобулінемія (зниження рівня IgA, IgG або рівень IgM нижче нижньої межі норми) спостерігалася у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом, які отримували лікування ритуксимабом. Через 6 місяців в активному контрольованому рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні з доведення відсутності переваги препарату-порівняння над досліджуваним препаратом в групі лікування ритуксимабом у 27 %, 58 % і 51 % пацієнтів з нормальним початковим рівнем імуноглобуліну спостерігалася зниження рівня IgA, IgG або IgM відповідно порівняно з 25 %, 50 % і 46 % в групі циклофосфаміду. У пацієнтів з низьким рівнем IgA, IgG або IgM не спостерігалася збільшення частоти загальних інфекцій або серйозних інфекцій.

Нейтропенія

В активному контрольованому рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні з доведення відсутності переваги препарату-порівняння над досліджуваним препаратом у 24 % пацієнтів в групі застосування ритуксимабу (один курс) і у 23 % пацієнтів в групі застосування циклофосфаміду розвинулася нейтропенія 3-го ступеня або вище за критеріями СТС. Нейтропенія не асоціювалася із відзначеним збільшенням частоти серйозних інфекцій у пацієнтів, які отримували ритуксимаб. Вплив багаторазових курсів лікування препаратом на розвиток нейтропенії не вивчався в клінічних дослідженнях у пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом.

Реакції з боку шкіри та підшкірних тканин

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей, захищеному від світла місці при температурі 2-8 °С. Не заморожувати.

Несумісність.

Випадків несумісності між препаратом Реддитукс та полівінілхлоридними або поліетиленовими інфузійними системами або пакетами не виявлено.

Упаковка. По 10 мл (100 мг) або по 50 мл (500 мг) у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці; по 1 картонній коробці у пластиковому мішку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Біолоджікс, Дільниця №47 і 44р, с. Бачупалі, Бачупалі Мандал, округ Медчал-Малкайгірі, 500090, штат Телангана, Індія

Повідомити про побічну реакцію або відсутність ефективності при застосуванні лікарського засобу Ви можете за телефонами (цілодобово): 380 44 207 51 97 або 380 50 414 39 39;

а також за електронною адресою: DrugSafetyUa@drreddys.com