

При применении препарата Мабтера® у пациентов детского возраста наблюдалось небольшое число спонтанных и описанных в литературе случаев гипогаммаглобулинемии, в ряде случаев тяжелой степени тяжести, потребовавшей длительной заместительной терапии иммуноглобулинами. Последствия истощения пула В-клеток у пациентов детского возраста неизвестны.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко сообщалось о токсическом эпидермальном некролизе (синдроме Лайелла) и синдроме Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с летальным исходом.

Особые категории пациентов - монотерапия препаратом Мабтера®

Пожилый возраст (≥65 лет)

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

Высокая опухолевая нагрузка

У пациентов с высокой опухолевой нагрузкой была повышена частота НР 3 и 4 степени тяжести по сравнению с пациентами без высокой опухолевой нагрузки (25.6% по сравнению с 15.4%). Частота НР любой степени тяжести была сходной в обеих группах.

Повторная терапия

Доля пациентов, у которых отмечали НР во время повторных курсов терапии препаратом Мабтера®, была сопоставима с долей пациентов, у которых отмечали НР при проведении первоначальной терапии (НР любой степени тяжести и 3 либо 4 степени тяжести).

Особые категории пациентов - комбинированная терапия препаратом Мабтера®

Пожилый возраст (≥65 лет)

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

Опыт применения препарата Мабтера® при терапии распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта/лейкоза Беркитта (зрелого В-клеточного острого лейкоза) или Беркиттоподобной лимфомы у пациентов детского возраста

Резюме профиля безопасности

Проведено многоцентровое открытое рандомизированное исследование Lymphome Malin B (LMB) химиотерапии с или без препарата Мабтера® у пациентов детского возраста (≥6 месяцев до <18 лет) с ранее нелеченной распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта/лейкозом Беркитта (зрелым В-клеточным острым лейкозом) или Беркиттоподобной лимфомой. Все 309 пациентов детского возраста получали препарат Мабтера® и были включены в популяцию для оценки безопасности. Пациентам детского возраста, рандомизированным в группу Lymphome Malin B (LMB) химиотерапии с препаратом Мабтера® или включенным в несравнительную часть исследования, вводили препарат Мабтера® в дозе 375 мг/м² площади поверхности тела; пациенты получили в общей сложности шесть в/в инфузий препарата Мабтера® (по две во время каждого из двух курсов индукционной терапии и по одной во время каждого из двух курсов консолидационной терапии по схеме LMB).

Профиль безопасности препарата Мабтера® у пациентов детского возраста (≥6 месяцев до <18 лет) с ранее нелеченной распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта/лейкозом Беркитта (зрелым В-клеточным острым лейкозом) или Беркиттоподобной лимфомой, в целом, соответствовал по типу, природе и степени тяжести известному профилю безопасности у взрослых пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом.

Добавление препарата Мабтера® к химиотерапии увеличивало риск развития некоторых нежелательных явлений, таких как инфекции (включая сепсис), в сравнении только с химиотерапией.

Не было выявлено никаких специфических для пациентов детского возраста нежелательных реакций, и текущий список нежелательных реакций для взрослых онкологических пациентов применим к детской популяции с В-клеточной неходжкинской лимфомой.

Опыт применения препарата при ревматоидном артрите

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Мабтера® при терапии ревматоидного артрита основан на данных пациентов из клинических исследований и пострегистрационного наблюдения.

Профиль безопасности препарата Мабтера® у пациентов с ревматоидным артритом средней или тяжелой степени тяжести обобщен в разделах ниже. В клинических исследованиях более 3100 пациентов получили, как минимум, один курс терапии и в последующем наблюдались в течение периодов, варьирующих в диапазоне от 6 месяцев до более 5 лет; приблизительно 2400 пациентов получили два или более курсов терапии, и более 1000 пациентов получили 5 или более курсов терапии. Информация по безопасности, полученная при пострегистрационном наблюдении препарата Мабтера®, отражает ожидаемый профиль НР, наблюдавшихся в клинических исследованиях препарата (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты получали 2 инфузии препарата Мабтера® в дозе 1000 мг каждая с интервалом в две недели как дополнение к метотрексату (10-25 мг/неделя). Инфузии препарата Мабтера® проводили после внутривенной инфузии метилпреднизолона в дозе 100 мг; пациенты также получали лечение преднизолоном перорально в течение 15 дней.

Список нежелательных реакций в табличном формате

НР приведены в таблице 7. Частоту возникновения НР определяют следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$). В каждой группе, сформированной по частоте возникновения, НР представлены в порядке уменьшения степени серьезности.

Инфузионные реакции были наиболее часто встречающейся НР при применении препарата Мабтера®. Общая частота возникновения инфузионных реакций в клинических исследованиях составляла 23% при первой инфузии и снижалась при последующих инфузиях. Тяжелые инфузионные реакции возникали нечасто (0.5% пациентов) и преимущественно наблюдались во время первоначального курса терапии. В дополнение к НР, наблюдавшимся в клинических исследованиях препарата Мабтера® при терапии ревматоидного артрита, при пострегистрационном наблюдении отмечали PML (см. раздел «Особые указания») и реакции, напоминающие сывороточную болезнь.

Таблица 7. НР, отмеченные в клинических исследованиях или в период пострегистрационного наблюдения у пациентов с ревматоидным артритом, получавших препарат Мабтера®.

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Инфекционные и паразитарные заболевания	инфекции верхних дыхательных путей инфекции мочевыводящих путей	бронхит, синусит, гастроэнтерит, дерматофития стоп			PML, реактивация вируса гепатита В

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		нейтропения ¹		поздняя нейтропения ²	реакции, напоминающие сывороточную болезнь
Нарушения со стороны иммунной системы	³ инфузионные реакции (повышение артериального давления, тошнота, сыпь, пирексия, зуд, крапивница, першение в горле, приливы, понижение артериального давления, ринит, дрожь, тахикардия, утомляемость, боль во рту и глотке, периферические отеки, эритема)		³ инфузионные реакции (генерализованный отек, бронхоспазм, свистящее дыхание, отек гортани, ангионевротический отек, генерализованный зуд, анафилаксия, анафилактоидная реакция)		
Общие расстройства и нарушения в месте введения					
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		гиперхолестеринемия			
Нарушения психики		депрессия, тревога			
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	парестезии, мигрень, головокружение, ишиас			
Нарушения со стороны сердца				стенокардия, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда	трепетание предсердий

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		диспепсия, диарея, гастроэзофагеальный рефлюкс, изъязвление слизистой оболочки полости рта, боль в верхней части живота			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		алопеция			токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона ⁵
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		артралгия/костно-мышечная боль, остеоартрит, бурсит			
Лабораторные и инструментальные данные	снижение концентрации иммуноглобулинов М (IgM) ⁴	снижение концентрации иммуноглобулинов G (IgG) ⁴			
¹ Частота возникновения определена на основании лабораторных данных, полученных в рамках стандартного лабораторного мониторинга в клинических исследованиях. ² Частота возникновения определена на основании пострегистрационных данных. ³ Реакции, развившиеся во время или в течение 24 часов после инфузии. См. также «Инфузионные реакции» ниже. Инфузионные реакции могут возникать вследствие гиперчувствительности и/или механизма действия. ⁴ Включая наблюдения, зафиксированные в рамках стандартного лабораторного мониторинга. ⁵ Включая случаи с летальным исходом.					

Повторная терапия

Профиль НР при повторном применении не отличается от такового при проведении первоначальной терапии. Частота возникновения всех НР была наибольшей в ходе первых 6 месяцев после первого применения препарата Мабтера® и затем снижалась. Это обусловлено преимущественно инфузионными реакциями (наиболее часто встречавшимися во время первого курса лечения), ухудшением течения ревматоидного артрита и инфекциями, которые наиболее часто встречались в первые 6 месяцев терапии.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

Самыми частыми НР после терапии препаратом Мабтера® в клинических исследованиях были инфузионные реакции (см. таблицу 7). Из 3189 пациентов, получавших терапию

препаратом Мабтера®, у 1135 (36%) пациентов наблюдалась как минимум одна инфузионная реакция и у 733 пациентов из 3189 (23%) наблюдались инфузионные реакции после первого применения препарата Мабтера®. Частота возникновения инфузионных реакций снижалась при последующих инфузиях.

В клинических исследованиях серьезные инфузионные реакции наблюдались менее чем у 1% (17 из 3189) пациентов. Не выявлено инфузионных реакций 4 степени тяжести или случаев смерти вследствие их развития в клинических исследованиях. Доля инфузионных реакций 3 степени тяжести и инфузионных реакций, приводящих к прекращению терапии, уменьшалась с каждым последующим курсом лечения и, начиная с 3 курса, такие реакции наблюдались редко. Премедикация с помощью в/в введения глюкокортикостероидов значительно снижает частоту и тяжесть инфузионных реакций (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). Сообщалось о развитии тяжелых инфузионных реакций с летальным исходом в пострегистрационном периоде наблюдения.

В исследовании для оценки безопасности более быстрой инфузии препарата Мабтера® у пациентов с ревматоидным артритом, пациентам со среднетяжелым и тяжелым ревматоидным артритом (активная форма), у которых не наблюдалось серьезных инфузионных реакций во время или в течение 24 ч после первой инфузии препарата, допускалось проведение в/в инфузии препарата Мабтера® в течение 2 часов.

Пациентов, у которых были серьезные инфузионные реакции на введение биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита в анамнезе, исключали из исследования. Частота, тип и тяжесть инфузионных реакций соответствовали описанным ранее. Развития серьезных инфузионных реакций не наблюдалось.

Инфекции

При терапии препаратом Мабтера® общая частота инфекций составила примерно 94 на 100 пациенто-лет. Инфекции были преимущественно легкой и умеренной степени тяжести, наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей и инфекции мочевыводящих путей. Частота тяжелых инфекций или инфекций, которые потребовали в/в введения антибиотиков, составила 4 на 100 пациенто-лет. Частота возникновения тяжелых инфекций не показала существенного увеличения при последующих многократных инфузиях препарата Мабтера®. Сообщалось о случаях инфекции нижних дыхательных путей (включая пневмонию) в клинических исследованиях, частота возникновения была схожей в группах лечения препаратом Мабтера® и в контрольных группах.

Сообщалось о случаях развития PML с летальным исходом после применения препарата Мабтера® для терапии аутоиммунных заболеваний. К ним относятся ревматоидный артрит и не одобренные для применения препарата аутоиммунные заболевания, в том числе системная красная волчанка и васкулит.

Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов с неходжкинской лимфомой, получавших препарат Мабтера® в комбинации с цитотоксической химиотерапией (см. подраздел «Опыт применения препарата Мабтера® при терапии неходжкинской лимфомы и хронического лимфолейкоза» в начале раздела «Побочное действие»). Поступали очень редкие сообщения о реактивации вируса гепатита В также у пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение препаратом Мабтера® (см. раздел «Особые указания»).

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

Серьезные реакции со стороны сердца у пациентов, получавших терапию препаратом Мабтера®, регистрировались с частотой 1.3 на 100 пациенто-лет в сравнении с 1.3 на 100 пациенто-лет у пациентов, получавших плацебо. Доля пациентов, у которых развивались реакции со стороны сердца (все либо серьезные) не увеличивалась с последующими курсами терапии.

Нарушения со стороны нервной системы

У пациентов, получавших препарат Мабтера®, наблюдались случаи развития синдрома обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRES)/синдрома

обратимой лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRLS). Признаки и симптомы включали нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения, сопровождаемые или нет повышением артериального давления. Подтвердить диагноз PRES/PRLS можно с помощью методов визуализации головного мозга. В описанных случаях пациенты имели факторы риска развития PRES/PRLS, такие как основное заболевание, повышенное артериальное давление, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Нейтропения

При терапии препаратом Мабтера® сообщалось о случаях развития нейтропении, преимущественно транзиторной и легкой или средней степени тяжести. Нейтропения может развиваться спустя несколько месяцев после завершения терапии препаратом Мабтера® (см. раздел «Особые указания»).

В плацебо-контролируемых периодах клинических исследованиях частота тяжелой нейтропении составила 0.94% (13 пациентов из 1382) в группе терапии препаратом Мабтера® по сравнению с 0.27% (2 пациента из 731) в группе плацебо.

Редко при пострегистрационном наблюдении сообщалось о случаях развития нейтропении, включая тяжелые случаи с поздней манифестацией и случаи длительной нейтропении, некоторые из которых были ассоциированы с инфекциями, приводящими к летальному исходу.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко сообщалось о токсическом эпидермальном некролизе (синдроме Лайелла) и синдроме Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с летальным исходом.

Отклонения со стороны лабораторных показателей

Гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации иммуноглобулинов IgG и IgM ниже нижней границы нормы) наблюдалась у пациентов с ревматоидным артритом, получавших терапию препаратом Мабтера®. После снижения концентрации иммуноглобулинов IgG и IgM ниже нижней границы нормы не наблюдалось увеличения общей частоты инфекций или частоты серьезных инфекций (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов детского возраста, получавших терапию препаратом Мабтера®, сообщалось о небольшом числе спонтанных и описанных в литературе случаев гипогаммаглобулиемии, в некоторых случаях тяжелой степени тяжести и требующей долгосрочной заместительной терапии иммуноглобулинами. Последствия долгосрочного угнетения популяции В-лимфоцитов у детей неизвестны.

Опыт применения препарата при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) и микроскопическом полиангиите

Индукция ремиссии у взрослых пациентов (клиническое исследование 1 по применению ритуксимаба при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) и микроскопическом полиангиите в рамках индукционной терапии у взрослых пациентов)

В клиническом исследовании 1 по применению ритуксимаба при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) и микроскопическом полиангиите 99 взрослых пациентов получали терапию препаратом Мабтера® (375 мг/м² площади поверхности тела 1 раз в неделю в течение 4 недель) и глюкокортикостероидами для индукции ремиссии (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

В таблице 8 приведены нежелательные реакции, которые наблюдались при применении препарата Мабтера® с частотой $\geq 5\%$, либо с более высокой частотой в группе сравнения.

Таблица 8. НР, отмеченные в клиническом исследовании 1 по применению ритуксимаба при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) и микроскопическом полиангиите в рамках индукционной терапии у взрослых пациентов, которые наблюдались в течение 6 месяцев после терапии препаратом Мабтера® с частотой $\geq 5\%$, либо с более высокой частотой в группе сравнения.