

Нежелательная реакция в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA		Ритуксимаб (n=99)
Инфекционные и паразитарные заболевания		
Инфекции мочевыводящих путей		7%
Бронхит		5%
Опоясывающий герпес		5%
Назофарингит		5%
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Тромбоцитопения		7%
Нарушения со стороны иммунной системы		
Синдром высвобождения цитокинов		5%
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Гиперкалиемия		5%
Нарушения психики		
Бессонница		14%
Нарушения со стороны нервной системы		
Головокружение		10%
Тремор		10%
Нарушения со стороны сосудов		
Повышение артериального давления		12%
Приливы		5%
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Кашель		12%
Одышка		11%
Носовое кровотечение		11%
Заложенность носа		6%
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Диарея		18%
Диспепсия		6%
Запор		5%
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Акне		7%
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани		
Мышечные спазмы		18%
Артралгия		15%
Боли в спине		10%
Мышечная слабость		5%
Костно-мышечная боль		5%
Боли в конечностях		5%
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
Периферические отеки		16%
Лабораторные и инструментальные данные		
Снижение уровня гемоглобина		6%

Поддерживающая терапия у взрослых пациентов (клиническое исследование 2 по применению ритуксимаба при терапии тяжелой формы активного гранулематоза с

полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопического полиангиита у взрослых пациентов)

В клиническом исследовании 2 тяжелой формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопического полиангиита 57 взрослых пациентов получали лечение препаратом Мабтера® для поддержания ремиссии (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Таблица 9. НР, отмеченные в клиническом исследовании 2 при терапии тяжелой формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопического полиангиита у взрослых пациентов, которые наблюдались при терапии препаратом Мабтера® с частотой $\geq 5\%$, либо с более высокой частотой в группе сравнения.

Нежелательная реакция в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	Ритуксимаб (n=57)
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Бронхит	14%
Ринит	5%
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Одышка	9%
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Диарея	7%
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Пирексия	9%
Гриппоподобное заболевание	5%
Периферические отеки	5%
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	
Инфузионные реакции ¹	12%
¹ Подробная информация об инфузионных реакциях приведена в подразделе «Описание отдельных нежелательных реакций».	

Общий профиль безопасности препарата соответствует хорошо изученному профилю безопасности препарата Мабтера® при применении по одобренным аутоиммунным заболеваниям, включая гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит. В целом у 4% пациентов в группе лечения препаратом Мабтера® развивались НР, которые привели к отмене терапии. Большинство НР у пациентов в группе лечения препаратом Мабтера® были легкой или средней степени тяжести. Нежелательных явлений с летальным исходом в группе лечения препаратом Мабтера® не отмечалось.

Наиболее часто сообщалось о таких НР, как инфузионные реакции и инфекции.

Долгосрочное последующее наблюдение у взрослых пациентов (клиническое исследование 3 гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопического полиангиита у взрослых пациентов)

В долгосрочном наблюдательном исследовании по безопасности 97 взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом получали лечение препаратом Мабтера® (в среднем 8 инфузий [диапазон от 1 до 28 инфузий]) в период до 4 лет в соответствии со стандартной лечебной практикой и на усмотрение лечащего врача. Общий профиль безопасности препарата соответствует хорошо изученному профилю безопасности препарата Мабтера® для лечения ревматоидного артрита, гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопического полиангиита, о новых НР не сообщалось.

Пациенты детского возраста

25 пациентов детского возраста с активной формой гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита принимали участие в открытом несравнительном исследовании. Общий период исследования представлен фазой 6-месячной индукции ремиссии с минимальным периодом последующего наблюдения в течение 18 месяцев и до 4.5 лет суммарно. В течение долгосрочного наблюдения препарат Мабтера® применялся на усмотрение лечащего врача (17 из 25 пациентов получали дополнительное лечение препаратом Мабтера®). Сопутствующее применение другой иммуносупрессивной терапии было разрешено (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

К нежелательным явлениям относили все НР, которые наблюдались при применении препарата Мабтера® с частотой $\geq 10\%$. Они включали: инфекции (отмечены у 17 пациентов [68%] во время индукционной терапии, у 23 пациентов [92%] в течение всего периода наблюдения), инфузионные реакции (отмечены у 15 пациентов [60%] во время индукции ремиссии, у 17 пациентов [68%] в течение всего периода наблюдения) и тошнота (отмечена у 4 пациентов [16%] во время индукционной терапии, у 5 пациентов [20%] в течение всего периода наблюдения).

Профиль безопасности препарата Мабтера® при применении у пациентов детского возраста с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом соответствует по типу, характеру и степени тяжести хорошо изученному профилю безопасности препарата при применении у взрослых пациентов с аутоиммунными заболеваниями по одобренным показаниям, включая гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

Инфузионными реакциями в клиническом исследовании 1 индукционной терапии у взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом считались любые НР, возникающие в течение 24 ч после инфузии препарата Мабтера®, которые принимались исследователями как связанные с инфузией в рамках популяции для оценки безопасности.

У 12% пациентов (12 из 99 пациентов, получивших терапию препаратом Мабтера®) возникла как минимум одна инфузионная реакция. Все инфузионные реакции были 1 и 2 степени тяжести. Наиболее часто инфузионные реакции включали синдром высвобождения цитокинов, приливы, раздражение горла и тремор. Препарат Мабтера® применялся в комбинации с внутривенными глюкокортикостероидами, что могло уменьшить частоту и тяжесть описанных нежелательных явлений.

В клиническом исследовании 2 поддерживающей терапии у взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом у 12% (7 из 57) пациентов, получавших препарат Мабтера®, сообщалось о развитии как минимум одной инфузионной реакции. Частота возникновения симптомов инфузионной реакции была наиболее высокой во время или сразу после первой инфузии (9%) и уменьшалась при последующих инфузиях (<4%). Все симптомы инфузионной реакции были легкой или средней степени тяжести и в большинстве своем сообщались как нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения и нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.

В клиническом исследовании по изучению гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита у пациентов детского возраста сообщалось об инфузионных реакциях преимущественно во время первой инфузии (8 пациентов [32%]), и со временем и количеством инфузий частота возникновения инфузионных реакций уменьшалась (20% - во время второй инфузии, 12% - во время третьей инфузии и 8% - во время четвертой инфузии). Наиболее частыми симптомами инфузионных реакции во время индукции ремиссии были: головная боль, сыпь, слизистые выделения из носа, лихорадка

(8% для каждого симптома). Наблюдаемые симптомы инфузионных реакций были аналогичны таковым у взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом, получавших препарат Мабтера®. Большинство инфузионных реакций было 1 и 2 степени тяжести, выявлены две несерьезные инфузионные реакции 3 степени и не сообщалось об инфузионных реакциях 4 и 5 степени тяжести. Одна серьезная НР 2 степени тяжести (генерализованный отек – разрешился после лечения) сообщалась у 1 пациента (см. раздел «Особые указания»).

Инфекции

В клиническом исследовании 1 гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита общая частота возникновения инфекций на момент оценки первичной конечной точки через 6 месяцев составила приблизительно 237 на 100 пациенто-лет (95%-ный ДИ: 197-285). Инфекции были преимущественно легкой или средней степени тяжести и чаще всего включали инфекции верхних дыхательных путей, опоясывающий герпес и инфекции мочевыводящих путей. Частота серьезных инфекций при применении препарата Мабтера® составила 25 на 100 пациенто-лет. Среди серьезных инфекций наиболее часто сообщалось о пневмонии (4%) при применении препарата Мабтера®.

В клиническом исследовании 2 поддерживающей терапии у взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом у 53% пациентов (30 из 57) в группе лечения препаратом Мабтера® сообщалось о развитии инфекций. Частота развития инфекций всех степеней тяжести была сопоставима в обеих группах лечения. Инфекции были преимущественно легкой и средней степени тяжести. В группе лечения препаратом Мабтера® наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей, гастроэнтерит, инфекции мочевыводящих путей и опоясывающий герпес. Частота возникновения серьезных инфекций была одинакова в обеих группах лечения (и составила примерно 12%). Среди серьезных инфекций при применении препарата Мабтера® наиболее часто сообщалось о бронхите легкой или средней степени тяжести.

В клиническом исследовании у пациентов детского возраста с тяжелым течением гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопического полиангиита сообщалось о развитии инфекций, при этом несерьезные инфекции составляли 91%, а 90% инфекций были легкой или средней степени тяжести.

Наиболее часто встречавшиеся инфекции: инфекции верхних дыхательных путей (48%), грипп (24%), конъюнктивит (20%), назофарингит (20%), инфекции нижних дыхательных путей (16%), синусит (16%), вирусные инфекции верхних дыхательных путей (16%), ушная инфекция (12%), гастроэнтерит (12%), фарингит (12%), инфекции мочевыводящих путей (12%). Сообщалось о развитии серьезных инфекций у 7 пациентов (28%): наиболее часто встречались грипп (2 пациента [8%]) и инфекция нижних дыхательных путей (2 пациента [8%]).

Злокачественные заболевания

В клиническом исследовании 1 индукционной терапии у взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом частота новых случаев злокачественных заболеваний при применении препарата Мабтера® на общую дату закрытия исследования (когда последний пациент завершил период последующего наблюдения) составляла 2.00 на 100 пациенто-лет. На основании стандартизированных отношений заболеваемости такая частота возникновения новых случаев злокачественных заболеваний идентична ранее сообщавшимся данным для популяции с АНЦА-ассоциированным васкулитом (васкулитом, связанным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами).

В клиническом исследовании у пациентов детского возраста с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом не сообщалось о возникновении злокачественных заболеваний в течение периода

последующего наблюдения продолжительностью до 54 месяцев.

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

В клиническом исследовании 1 гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита частота возникновения явлений со стороны сердца на момент оценки первичной конечной точки через 6 месяцев составила приблизительно 273 на 100 пациенто-лет (95%-ный ДИ: 149-470). Частота серьезных явлений со стороны сердца составила 2.1 на 100 пациенто-лет (95%-ный ДИ: 3-15). Наиболее часто сообщалось о таких нежелательных явлениях, как тахикардия (4%) и мерцательная аритмия (3%) (см. раздел «Особые указания»).

Явления со стороны нервной системы

Сообщалось о случаях развития синдрома обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRES)/синдрома обратимой лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRLS) при лечении аутоиммунных заболеваний. Признаки и симптомы включали нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения с/без повышения 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.

Реактивация вируса гепатита В

У пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом, получавших лечение препаратом Мабтера® в ходе пострегистрационного наблюдения, сообщалось о небольшом числе случаев реактивации вируса гепатита В, некоторые из которых были с летальным исходом.

Гипогаммаглобулинемия

Гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации IgA, IgG и IgM ниже нижней границы нормы) наблюдалась у взрослых и детей с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом, получавших лечение препаратом Мабтера®.

В клиническом исследовании 1 индукционной терапии у взрослых пациентов снижение концентрации иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM ниже нижней границы нормы на 6 месяцев терапии в группе препарата Мабтера® составило 27%, 58% и 51%, соответственно, по сравнению с 25%, 50% и 46% в группе сравнения, получавшей циклофосфамид. У пациентов с низкими концентрациями IgA, IgG и IgM не наблюдалось увеличения общей частоты инфекций или частоты серьезных инфекций.

В клиническом исследовании 2 поддерживающей терапии у взрослых пациентов не было клинически значимых различий между группами лечения, а также снижением уровня общего иммуноглобулина, IgG, IgM или IgA на протяжении всего исследования.

В течение совокупного времени проведения клинического исследования у детей у 3 из 25 (12%) пациентов сообщалось о случаях развития гипогаммаглобулинемии, у 18 (72%) пациентов было длительное (определенное как снижение концентрации IgG ниже нижней границы нормы на протяжении как минимум 4 месяцев) снижение концентрации IgG (из которых у 15 пациентов также сообщалось о длительном снижении концентрации IgM). Три пациента получали лечение иммуноглобулинами в/в. Невозможно сделать однозначный вывод о влиянии длительных низких концентраций IgG и IgM на увеличение частоты серьезных инфекций у таких пациентов из-за ограниченности данных. Последствия длительного истощения пула В-клеток у пациентов детского возраста неизвестны.

Нейтропения

В клиническом исследовании 1 гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита нейтропения ≥ 3 степени тяжести наблюдалась у 24% пациентов в группе препарата Мабтера® (однократное применение) и у 23% пациентов в группе сравнения, получавшей циклофосфамид. У пациентов, получавших ритуксимаб, при этом не наблюдалось увеличения частоты серьезных инфекций, связанных с нейтропенией.