

В клиническом исследовании 2 гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита нейтропения любой степени тяжести возникала с частотой 0% в группе препарата Мабтера® и 5% в группе сравнения, получавшей азатиоприн.

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.

Опыт применения препарата при пузырчатке обыкновенной

Резюме профиля безопасности в клиническом исследовании 1 пузырчатки обыкновенной (исследование ML22196) и клиническом исследовании 2 пузырчатки обыкновенной (исследование WA29330)

Профиль безопасности препарата Мабтера® в комбинации с кратковременной низкодозированной терапией глюкокортикостероидами для лечения пациентов с пузырчаткой обыкновенной изучался в рандомизированном, контролируемом, многоцентровом, открытом исследовании 3 фазы, в котором принимали участие 38 пациентов с пузырчаткой обыкновенной, рандомизированных в группу лечения препаратом Мабтера® (клиническое исследование 1 пузырчатки обыкновенной). Пациенты, рандомизированные в группу лечения препаратом Мабтера®, получали препарат в дозе 1000 мг в/в в день 1 курса и повторно в дозе 1000 мг в день 15 курса. Поддерживающие дозы 500 мг препарата Мабтера® вводились в/в на 12-й и 18-й месяцы. Пациенты могли получать препарат Мабтера® в дозе 1000 мг в/в во время рецидива (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

В клиническом исследовании 2 пузырчатки обыкновенной - рандомизированном, двойном слепом мультицентровом исследовании с двойной имитацией с активным препаратом сравнения изучалась эффективность и безопасность препарата Мабтера® по сравнению с микофенолатом мофетиллом (ММФ) при применении у пациентов с активной формой пузырчатки обыкновенной средней или тяжелой степени тяжести, требующей перорального введения глюкокортикостероидов. 67 пациентов с пузырчаткой обыкновенной получали лечение препаратом Мабтера®, начиная с в/в инфузии в дозе 1000 мг в день 1 курса и последующей в/в инфузии в дозе 1000 мг в день 15 курса, введение повторяли на 24 и 26 неделях, вплоть до 52 недели (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Профиль безопасности препарата Мабтера® у пациентов с пузырчаткой обыкновенной соответствует хорошо изученному профилю безопасности препарата при применении по одобренным аутоиммунным заболеваниям.

Список нежелательных реакций в табличном формате, которые наблюдались в клинических исследованиях пузырчатки обыкновенной 1 и 2

В таблице 10 приведены НР, которые наблюдались при применении препарата Мабтера® у пациентов с пузырчаткой обыкновенной в клинических исследованиях пузырчатки обыкновенной 1 и 2. В клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1 НР были определены как нежелательные явления, которые наблюдались с частотой $\geq 5\%$ при применении препарата Мабтера® у пациентов с пузырчаткой обыкновенной с абсолютной разницей $\geq 2\%$ по сравнению с контрольной группой лечения преднизолоном вплоть до 24 месяцев. Не наблюдалось пациентов, выбывших из исследования из-за инфузионных реакций в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1. В клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 2 НР были определены как нежелательные явления, которые наблюдались при применении препарата Мабтера® с частотой $\geq 5\%$, и считавшиеся связанными с лечением.

Таблица 10. НР, отмеченные в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1 (до 24 месяцев терапии) и в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 2 (до 52 недели терапии).

Класс систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	Очень часто	Часто
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции верхних дыхательных путей	Инфекция, вызванная вирусом герпеса Опоясывающий герпес Герпес полости рта Конъюнктивит Назофарингит Кандидоз ротовой полости Инфекции мочевыводящих путей
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Папиллома кожи
Нарушения психики	Хроническое депрессивное расстройство	Большое депрессивное расстройство Раздражительность
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы		Тахикардия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в верхней части живота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция	Зуд Крапивница Нарушение со стороны кожи
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Мышечно-скелетная боль Артралгия Боли в спине
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Утомляемость Астения Пирексия
Травмы, отравления и осложнения процедур	Инфузионные реакции*	
* К инфузионным реакциям в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1 отнесли симптомы, собранные на плановом визите после каждой инфузии, и нежелательные явления, произошедшие в день проведения инфузии или на следующий день. Наиболее часто встречались следующие симптомы/предпочтительные термины инфузионных реакций в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 1: головная боль, озноб, повышенное артериальное давление, тошнота, астения и боль. Наиболее часто встречались следующие симптомы/предпочтительные термины инфузионных реакций в клиническом исследовании пузырчатки обыкновенной 2: одышка, покраснение, повышенное потоотделение, покраснение/приливы, гипотензия/ пониженное артериальное давление и сыпь/зудящая сыпь.		

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

В клиническом исследовании 1 у пациентов с пузырчаткой обыкновенной об инфузионных реакциях сообщалось часто (58%). Все инфузионные реакции были легкой или средней степени тяжести. Соотношение пациентов, у которых проявились инфузионные реакции, было следующим: 29% (11 пациентов) после первой инфузии, 40% (15 пациентов) после второй инфузии, 13% (5 пациентов) после третьей инфузии и 10% (4 пациента) после четвертой инфузии. Не наблюдалось пациентов, выбывших из исследования из-за инфузионных реакций. Симптомы инфузионных реакций по типу и степени тяжести соответствовали тем, которые наблюдались у пациентов с ревматоидным артритом, гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом.

В клиническом исследовании 2 у пациентов с пузырчаткой обыкновенной инфузионные реакции возникали преимущественно во время первой инфузии, и частота возникновения инфузионных реакций снижалась с последующими инфузиями: 17.9%, 4.5%, 3% и 3% пациентов отмечали инфузионные реакции во время первой, второй, третьей и четвертой инфузии, соответственно. У 11 из 15 пациентов, у которых наблюдалась как минимум одна инфузионная реакция, инфузионные реакции были 1 или 2 степени тяжести. У 4 из 15 пациентов наблюдались инфузионные реакции ≥ 3 степени тяжести, которые привели к отмене терапии препаратом Мабтера®. У 3 из 4 пациентов отмечались тяжелые (жизнеугрожающие) инфузионные реакции, которые развивались во время первой (2 пациента) или второй (1 пациент) инфузии, и купировались симптоматической терапией.

Инфекции

В клиническом исследовании 1 у пациентов с пузырчаткой обыкновенной у 14 (37%) пациентов в группе лечения препаратом Мабтера® сообщалось о развитии инфекций, связанных с лечением, по сравнению с 15 (42%) пациентами в группе лечения преднизолоном в стандартной дозе. Наиболее частыми инфекциями в группе лечения препаратом Мабтера® были простой герпес и опоясывающий герпес, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, грибковые инфекции и конъюнктивит. У 3 пациентов (8%) в группе лечения препаратом Мабтера® сообщалось в общем о 5 серьезных инфекциях [пневмоцистная пневмония (вызываемая *Pneumocystis jirovecii*), инфекционный тромбоз, межпозвоночный дисцит, легочная инфекция, стафилококковый сепсис], в группе лечения преднизолоном в стандартной дозе у 1 пациента (3%) развилась серьезная инфекция – пневмоцистная пневмония (вызываемая *Pneumocystis jirovecii*).

В клиническом исследовании 2 у пациентов с пузырчаткой обыкновенной у 42 пациентов (62.7%) в группе лечения препаратом Мабтера® сообщалось о развитии инфекций. Наиболее частыми инфекциями в группе лечения препаратом Мабтера® были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, кандидоз ротовой полости и инфекции мочевыводящих путей. У 6 пациентов (9%) в группе лечения препаратом Мабтера® сообщалось о серьезных инфекциях.

Отклонения со стороны лабораторных показателей

В клиническом исследовании 2 пузырчатки обыкновенной в группе лечения препаратом Мабтера® после инфузии очень часто наблюдалось транзиторное снижение числа лимфоцитов, вызванное снижением популяции Т-лимфоцитов в периферической крови и транзиторное снижение уровня фосфора. Считается, что данные изменения были вызваны внутривенной премедикационной инфузией метилпреднизолона.

В клиническом исследовании 2 пузырчатки обыкновенной наблюдалось снижение концентрации IgG и IgM ниже нижней границы нормы, однако, риск увеличения частоты серьезных инфекций у пациентов с длительными низкими концентрациями IgG и IgM не доказан.

Передозировка

В клинических исследованиях опыт применения препарата Мабтера® в лекарственной форме для внутривенного введения в более высоких дозах, чем одобренные к применению, ограничен. Максимальная в/в доза 5000 мг (2250 мг/м²) назначалась пациентам с хроническим лимфолейкозом, дополнительных данных по безопасности не получено. В случае передозировки необходимо незамедлительно прервать инфузию и тщательно наблюдать за состоянием пациента.

В связи с увеличением риска инфекционных осложнений при истощении пула В-лимфоцитов следует рассмотреть необходимость регулярного проведения развернутого общего анализа крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Данные о лекарственных взаимодействиях препарата Мабтера® ограничены. У пациентов с хроническим лимфолейкозом при одновременном применении препарата Мабтера®, флударабина и циклофосфида фармакокинетические показатели не изменяются.

Одновременный прием метотрексата не влияет на фармакокинетику ритуксимаба у пациентов с ревматоидным артритом.

При назначении с другими моноклональными антителами с диагностической или лечебной целью пациентам, имеющим антитела против белков мыши или антихимерные антитела, увеличивается риск аллергических реакций.

У пациентов с ревматоидным артритом частота серьезных инфекций во время терапии препаратом Мабтера® (до терапии другими биологическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП)) составляет 6.1 на 100 пациенто-лет, в то время как во время последующей терапии другими биологическими БПВП – 4.9 на 100 пациенто-лет.

При введении препарата Мабтера® могут использоваться поливинилхлоридные или полиэтиленовые инфузионные системы или пакеты в силу совместимости материала с препаратом.

Особые указания

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата (Мабтера®), номер серии и дозировку.

Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Мабтера®.

Терапия препаратом Мабтера® должна назначаться онкологом, гематологом или ревматологом. Введение препарата проводится при наличии доступа к набору для оказания экстренной помощи. Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML)

Всем пациентам, которые получают лечение препаратом Мабтера® при ревматоидном артрите, гранулематозе с полиангиитом, микроскопическом полиангиите или пузырьчатке обыкновенной, необходимо выдавать карточку-памятку во время каждой инфузии. Карточка-памятка содержит важную информацию по безопасности в отношении потенциального увеличения риска инфекций, включая PML.

Сообщалось об очень редких летальных случаях PML после применения препарата Мабтера®. Пациентов необходимо регулярно контролировать на предмет появления любых новых или ухудшающихся неврологических симптомов или признаков, которые могут указывать на PML.

При подозрении на PML применение препарата Мабтера® необходимо приостановить до тех пор, пока PML не будет исключена. Лечащий врач должен обследовать пациента с целью определения связи данных симптомов с неврологическими расстройствами и при ее