

Нарушени я со стороны органа зрения		нарушение слезоотделе ния, конъюнктив ит			потеря зрения ⁵	
Нарушени я со стороны органа слуха и лабиринт ные нарушени я		шум в ушах, боль в ушах				потеря слуха ⁵
Нарушени я со стороны сердца		⁺ инфаркт миокарда ^{4,6} , ⁺ аритмия, ⁺ мерцательн ая аритмия, тахикардия, ⁺ нарушение со стороны сердца	⁺ недостато чность левого желудочка , ⁺ наджелуд очковая тахикарди я, ⁺ желудочк овая тахикарди я, ⁺ стенокард ия, ⁺ ишемия миокарда, брадикард ия	тяжелые нарушен ия со стороны сердца ^{4,6}	сердечная недостато чность ^{4,6}	
Нарушени я со стороны сосудов		повышение артериальн ого давления, ортостатиче ская гипотензия, понижение артериальн ого давления			васкулит (преимущ ественно кожный), лейкоцит окластиче ский васкулит	

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Бронхоспазм ⁴ , респираторные заболевания, боли в грудной клетке, одышка, усиление кашля, ринит	бронхиальная астма, облитерирующий бронхолит, нарушение функции легких, гипоксия	интерстициальная болезнь легких ⁷	дыхательная недостаточность ⁴	инфильтрация легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота	рвота, диарея, боль в животе, дисфагия, стоматит, запор, диспепсия, анорексия, першение в горле	увеличение живота		перфорация желудочно-кишечного тракта ⁷	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	зуд, сыпь, +алопеция	крапивница, потливость, повышенное потоотделение ночью, +заболевание со стороны кожи			тяжелые буллезные реакции, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) ⁷	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		мышечный гипертонус, миалгия, артралгия, боль в спине, боль в области шеи, боль				

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					почечная недостаточность ⁴	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	лихорадка, озноб, астения, головная боль	боль в очагах опухоли, приливы, слабость, гриппоподобный синдром, +утомляемость, +озноб, +полиорганная недостаточность ⁴	боль в месте инъекции			
Лабораторные и инструментальные данные	снижение концентрации иммуноглобулинов G (IgG)					

*MedDRA - медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности

Для каждой НР частота возникновения основывается на реакциях всех степеней тяжести (от легкой до тяжелой) за исключением НР, обозначенных «+», для которых частота возникновения основывается только на тяжелых реакциях (≥ 3 степени тяжести в соответствии с критериями токсичности Национального института рака [NCI-CTC]). Указана только наивысшая частота возникновения, наблюдавшаяся в исследованиях.

¹ Включая реактивацию и первичные инфекции; частота указана на основании наблюдений при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза по схеме R-FC (ритуксимаб + флударабин, циклофосфамид).

² См. также подраздел «Инфекции» ниже.

³ См. также подраздел «Нежелательные реакции со стороны системы крови» ниже.

⁴ См. также подраздел «Инфузионные реакции» ниже. В редких случаях отмечали летальные исходы.

⁵ Признаки и симптомы невралгии черепно-мозговых нервов. Возникали в разное время вплоть до нескольких месяцев после завершения терапии препаратом Мабтера®.

⁶ Наблюдались в основном у пациентов с предшествующим заболеванием сердца и/или с кардиотоксичной химиотерапией; были преимущественно ассоциированы с инфузионными реакциями.

⁷ Включая случаи с летальным исходом.

Следующие термины отмечали как нежелательные явления в клинических исследованиях, однако при терапии препаратом Мабтера® о них сообщалось с одинаковой или меньшей частотой по сравнению с контрольными группами: гематотоксичность, нейтропеническая инфекция, инфекция мочевыводящих путей, нарушение чувствительности, пирексия. В клинических исследованиях у более чем 50% пациентов регистрировались признаки и симптомы, характерные для инфузионной реакции. Они наблюдались преимущественно во

время первой инфузии, обычно в первый или второй час с начала инфузии. Эти симптомы включали в основном лихорадку, озноб и дрожь. Другие симптомы включали приливы, ангионевротический отек, бронхоспазм, рвоту, тошноту, крапивницу/сыпь, утомляемость, головную боль, першение в горле, ринит, зуд, боль, тахикардию, повышение артериального давления, понижение артериального давления, одышку, диспепсию, астению и признаки синдрома лизиса опухоли. Тяжелые инфузионные реакции (такие как бронхоспазм, понижение артериального давления) возникали в 12% случаев.

В некоторых случаях сообщалось о дополнительных реакциях: инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, отек легких и острая обратимая тромбоцитопения. Обострение имевшихся ранее заболеваний сердца, таких как стенокардия, застойная сердечная недостаточность или тяжелые нарушения со стороны сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, мерцательная аритмия); отек легких, полиорганная недостаточность, синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов, почечная недостаточность и дыхательная недостаточность отмечали с меньшей или неизвестной частотой. Частота возникновения симптомов инфузионной реакции существенно уменьшалась при последующих инфузиях препарата и составляла <1% к восьмому циклу терапии, содержащей препарат Мабтера®.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

Препарат Мабтера® вызывает истощение пула В-клеток у 70-80% пациентов, однако только у небольшой части пациентов его применение сопровождалось снижением концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови.

В рандомизированных исследованиях локализованные кандидозные инфекции, а также опоясывающий герпес отмечали с более высокой частотой в группах терапии препаратом Мабтера®. Тяжелые инфекции были отмечены примерно у 4% пациентов, получавших лечение препаратом Мабтера® в качестве монотерапии. При терапии препаратом Мабтера® наблюдалось увеличение общей частоты инфекций, в том числе инфекций 3 или 4 степени тяжести в течение курса поддерживающей терапии препаратом Мабтера® продолжительностью до 2 лет при сравнении с группой наблюдения. Не наблюдалось кумулятивной токсичности в отношении инфекций, зарегистрированных в течение 2-летнего периода терапии. Кроме того, во время терапии препаратом Мабтера® отмечали другие тяжелые вирусные инфекции (первичная инфекция, реактивация вируса или обострение), некоторые из которых привели к летальному исходу. Большинство пациентов получали препарат Мабтера® в сочетании с химиотерапией или в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Примерами таких тяжелых вирусных инфекций являются инфекции, вызванные герпесвирусами (цитомегаловирус, Varicella Zoster и Herpes simplex), полиомавирусом JC (PML) и вирусом гепатита С. В клинических исследованиях зарегистрированы случаи PML с летальным исходом у пациентов после прогрессирования заболевания и повторного лечения. Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В, большинство из которых наступало у пациентов, получавших препарат Мабтера® в комбинации с цитотоксической химиотерапией. У пациентов с рецидивирующим/химоустойчивым хроническим лимфолейкозом частота гепатита В (реактивация вируса гепатита В и первичная инфекция) 3 и 4 степени тяжести в группе R-FC составила 2% по сравнению с 0% в группе FC. При назначении препарата Мабтера® по показаниям, не предусмотренным инструкцией по медицинскому применению, у пациентов с ранее диагностированной саркомой Капоши наблюдалось прогрессирование саркомы (большинство пациентов были ВИЧ-положительными).

Нежелательные реакции со стороны системы крови

В ходе клинических исследований монотерапии препаратом Мабтера® в течение 4 недель отклонения гематологических показателей от нормы наблюдались у меньшей части пациентов и имели, как правило, легкий и обратимый характер. Тяжелая (3 и 4 степени тяжести) нейтропения отмечена у 4.2% пациентов, анемия тяжелой степени тяжести – у

1.1% пациентов, и тромбоцитопения тяжелой степени тяжести – у 1.7% пациентов. В течение курса поддерживающей терапии препаратом Мабтера® продолжительностью до 2 лет с более высокой частотой по сравнению с группой наблюдения отмечали развитие лейкопении (5% по сравнению с 2%, 3 и 4 степень тяжести) и нейтропении (10% по сравнению с 4%, 3 и 4 степень тяжести).

Частота возникновения тромбоцитопении была низкой (<1%, 3 и 4 степени тяжести) и не отличалась между группами терапии.

В исследованиях препарата Мабтера® в комбинации с химиотерапией следующие явления обычно наблюдались чаще, чем при использовании только химиотерапии: лейкопения 3 и 4 степени тяжести (88% по схеме R-CHOP по сравнению с 79% по схеме CHOP; 23% по схеме R-FC по сравнению с 12% по схеме FC), нейтропении (24% по схеме R-CVP (ритуксимаб + циклофосфамид, винкристин, преднизолон) по сравнению с 14% по схеме CVP; 97% по схеме R-CHOP по сравнению с 88% по схеме CHOP, 30% по схеме R-FC по сравнению с 19% по схеме FC у пациентов с хроническим лимфолейкозом, ранее не получавших лечение) и панцитопения (3% по схеме R-FC по сравнению с 1% по схеме FC у пациентов с хроническим лимфолейкозом, ранее не получавших лечение). Тем не менее, более высокая частота развития нейтропении у пациентов, получавших препарат Мабтера® в комбинации с химиотерапией, не ассоциировалась с повышением частоты возникновения инфекционных и паразитарных заболеваний по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. В исследованиях у ранее нелеченых пациентов и пациентов с рецидивирующим или химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом, было установлено, что примерно у 25% пациентов, получавших лечение по схеме R-FC, нейтропения характеризовалась длительным течением (уровень нейтрофилов сохранялся ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ с 24 по 42 день после введения последней дозы) или более поздними сроками манифестации (уровень нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ по истечении 42 дня после введения последней дозы у пациентов с отсутствием предшествующей длительной нейтропении или с разрешившейся до 42 дня нейтропенией) после проведения терапии по схеме препарат Мабтера® в комбинации с FC. Различий в частоте возникновения анемии не отмечали. Сообщали о нескольких случаях поздней нейтропении, развившихся более чем через четыре недели после последней инфузии препарата Мабтера®. В исследовании первой линии терапии хронического лимфолейкоза у пациентов с заболеванием в стадии С по классификации Binet отмечали больше нежелательных явлений в группе R-FC по сравнению с группой FC (83% по сравнению с 71% соответственно). Сообщалось о случаях развития тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести в исследованиях у пациентов с рецидивирующим или химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом: у 11% пациентов в группе R-FC по сравнению с 9% пациентов в группе FC.

В исследованиях применения препарата Мабтера® у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема после начала терапии наблюдалось транзиторное повышение концентрации IgM в сыворотке крови, которое, вероятно, ассоциируется с повышенной вязкостью крови и связанными с этими симптомами. Транзиторное повышение концентрации IgM обычно возвращается к минимальному исходному значению через 4 месяца.

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены у 18.8% пациентов в ходе клинических исследований монотерапии препаратом Мабтера®. Наиболее часто встречаются понижение и повышение артериального давления. В единичных случаях во время инфузии наблюдалось нарушение сердечного ритма 3 или 4 степени тяжести (включая желудочковую и суправентрикулярную тахикардию) и стенокардия. В ходе поддерживающей терапии частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы 3 и 4 степеней тяжести была сопоставима в группе наблюдения и в группе терапии препаратом Мабтера®. Сердечно-сосудистые нарушения (включая мерцательную аритмию, инфаркт миокарда, левожелудочковую недостаточность, ишемию миокарда) расценивались как серьезные, и возникали у 3% пациентов, получавших препарат Мабтера®,

и у менее 1% пациентов в группе наблюдения. В исследованиях по оценке применения препарата Мабтера® в комбинации с химиотерапией частота нарушений сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести, главным образом суправентрикулярных аритмий (тахикардия, трепетание и мерцание предсердий), в группе R-CHOP была выше (14 пациентов, 6.9%), чем в группе CHOP (3 пациента, 1.5%). Все аритмии развивались либо в связи с инфузией препарата Мабтера®, либо были связаны с такими предрасполагающими состояниями, как лихорадка, инфекция, острый инфаркт миокарда, или сопутствующими заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Группы R-CHOP и CHOP не различались между собой по частоте других кардиологических нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести, включая сердечную недостаточность, заболевания миокарда и манифестацию ишемической болезни сердца. У пациентов с хроническим лимфолейкозом общая частота сердечно-сосудистых нарушений 3 и 4 степени тяжести была низкой, как в первой линии терапии (4% в группе R-FC, 3% в группе FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (4% в группе R-FC, 4% в группе FC).

Нарушения со стороны дыхательной системы

Сообщалось о случаях интерстициальной болезни легких, некоторые из них были с летальным исходом.

Нарушения со стороны нервной системы

Во время терапии (фаза индукционной терапии по схеме R-CHOP в течение максимум восьми циклов) у четырех пациентов (2%) из группы R-CHOP с сердечно-сосудистыми факторами риска развились тромбоэмболические нарушения мозгового кровообращения в ходе первого цикла терапии. Разница между группами в частоте других тромбоэмболий отсутствовала. Напротив, у трех пациентов (1.5%) из группы CHOP развились нарушения мозгового кровообращения в период последующего наблюдения. У пациентов с хроническим лимфолейкозом общая частота неврологических нарушений 3 или 4 степени тяжести была низкой как при первой линии терапии (4% в группе R-FC, 4% в группе FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (3% в группе R-FC, 3% в группе FC).

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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

При терапии неходжкинской лимфомы препаратом Мабтера® у пациентов наблюдалась перфорация желудочно-кишечного тракта, в некоторых случаях с летальным исходом. В большинстве этих случаев препарат Мабтера® применялся в комбинации с химиотерапией.

Концентрация IgG

В клиническом исследовании по оценке поддерживающей терапии препаратом Мабтера® при рецидивирующей/химиоустойчивой фолликулярной лимфоме медиана концентрации IgG была ниже нижней границы нормы (<7 г/л) после индукционной терапии в группе пациентов, получавших препарат Мабтера®, и в группе наблюдения. В группе наблюдения медиана концентрации IgG последовательно увеличивалась и превысила нижнюю границу нормы, в то время как в группе, получавшей препарат Мабтера®, медиана концентрации IgG не изменилась. Доля пациентов с концентрацией IgG ниже нижней границы нормы в группе, получавшей препарат Мабтера® в течение 2 лет терапии, составляла около 60%, в то время как в группе наблюдения концентрация IgG снизилась (у 36% пациентов через 2 года).