

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MabThera 100 mg infusioonilahuse kontsentraat
MabThera 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

MabThera 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

Iga ml sisaldab 10 mg rituksimabi.
Iga 10 ml viaal sisaldab 100 mg rituksimabi.

MabThera 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

Iga ml sisaldab 10 mg rituksimabi.
Iga 50 ml viaal sisaldab 500 mg rituksimabi.

Rituksimab on geenitehnoloogiliselt saadud kimäärne hiire/inimese monoklonaalne antikeha, mis oma olemuselt on glükosüleeritud immunoglobuliin, mis sisaldab inimese IgG1 põhiregioone ja hiire immunoglobuliini kerge ja raske ahela regioonide vahelduvaid järjestusi. Antikeha on toodetud imetaja (Hiina hamstri munasari) rakususpensioonis ja seda on puhastatud afiinsuskromatograafia ja ioonivahetuse abil, samuti on kasutatud spetsiifilist viiruse inaktivatsiooni ja eemaldamist.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga 10 ml viaal sisaldab 2,3 mmol (52,6 mg) naatriumi.
Iga 50 ml viaal sisaldab 11,5 mmol (263,2 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane vedelik, mille pH on 6,2...6,8 ja osmolaalsus 324...396 mOsmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mitte-Hodgkini lümfoom (NHL)

MabThera on varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidel näidustatud III...IV staadiumi follikulaarse lümfoomi raviks kombinatsioonis kemoterapiaga.

Säilitusravi MabThera'ga on näidustatud follikulaarse lümfoomiga täiskasvanud patsientidele, kes on reageerinud induktsioonravile.

MabThera monoterapia on näidustatud III...IV staadiumi follikulaarse lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on kemoterapeutikumide suhtes resistentne või kellel on kemoterapia järgselt haigus kaks või enam korda taastekkinud.

MabThera on näidustatud CD20-positiivse difuusse B-suur-rakk mitte-Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsientide raviks kombinatsioonis CHOP (tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin, prednisoloon) kemoterapiaga.

MabThera kombinatsioonis kemoterapiaga on näidustatud eelnevalt ravimata kaugelearenenud staadiumis CD20-positiivse difuusse B-suur-rakk lümfoomi (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), Burkitti lümfoomi (*Burkitt lymphoma*, BL)/Burkitti leukeemia (küpsete B-rakkude äge leukeemia, BAL) või Burkitti lümfoomi tunnustega lümfoomi (*Burkitt-like lymphoma*, BLL) raviks lastel (vanuses 6 kuud kuni alla 18 aasta).

Krooniline lümfotsüüt leukeemia (KLL)

MabThera kombinatsioonis kemoterapiaga on näidustatud eelnevalt ravimata või retsidiveerunud/refraktaarse KLL-i raviks täiskasvanud patsientidel. Ravimi efektiivsuse ja ohutuse kohta on saadud vähe andmeid patsientidelt, keda on eelnevalt ravitud monoklonaalsete antikehadega (sealhulgas MabThera'ga) või kes ei ole allunud eelnevale ravile MabThera pluss kemoterapiaga.

Lisainformatsiooni vt lõik 5.1.

Reumatoidartriit

MabThera kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel ei ole saavutatud piisavat ravivastust või kes ei talu teisi haigust modifitseerivaid antireumaatilisi ravimeid (DMARD), sh ühte või enam tuumori nekroosi faktori (TNF) inhibiitorit.

On tõestatud, et MabThera kombinatsioonis metotreksaadiga aeglustab röntgenülesvõtte põhjal hinnatuna liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Granulomatoosne polüangiit ja mikrokoopiline polüangiit

MabThera kombinatsioonis glükokortikoididega on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on raske, äge granulomatoosne polüangiit (GPA) (Wegeneri granulomatoos) ja mikrokoopiline polüangiit (MPA).

MabThera kombinatsioonis glükokortikoididega on näidustatud remissiooni induktsiooniks lastel (vanuses 2 kuni alla 18 aasta), kellel on raske äge GPA (Wegeneri granulomatoos) ja MPA.

Pemphigus vulgaris

MabThera on näidustatud mõõduka kuni raske *pemphigus vulgaris*'e (PV) raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

MabThera't manustatakse kogenud tervishoiutöötaja järelevalve all tingimustes, kus vajadusel on koheselt kättesaadavad elustamisvahendid (vt lõik 4.4).

Premedikatsioon ja profülaktilised ravimid

Kõik näidustused

Enne MabThera igakordset manustamist tuleb alati premedikatsiooniks manustada antipüreetikumi ja antihistamiinikumi, nt paratsetamooli ja difenhüdramiini.

Mitte-Hodgkini lümfoom ja krooniline lümfotsütleukeemia

Mitte-Hodgkini lümfoomi või kroonilise lümfotsütleukeemiaga täiskasvanud patsientidel tuleb kaaluda premedikatsiooni glükokortikoididega, kui MabThera't ei manustata kombinatsioonis glükokortikoidi sisaldava kemoteraapiaga.

Mitte-Hodgkini lümfoomiga lastele tuleb premedikatsiooniks manustada paratsetamooli ja H1-antihistamiini (= difenhüdramiini või samaväärset) 30...60 minutit enne MabThera infusiooni alustamist. Lisaks tuleb manustada prednisooni vastavalt tabelis 1 toodule.

Tuumori lüüsi sündroomi riski vähendamiseks on KLL patsientidele soovitatav profülaktika (piisav hüdratsioon ja urikostaatikumide manustamine), alustades 48 tundi enne ravi algust. KLL patsientidele, kellel on lümfotsüütide arv $> 25 \times 10^9/l$, soovitatakse vahetult enne MabThera infusiooni manustada 100 mg prednisooni/prednisolooni intravenoosselt, et vähendada ägedate infusiooniga seotud reaktsioonide ja/või tsütokiini vabanemise sündroomi esinemissagedust ja raskust.

Reumatoidartriit, granulomatoosne polüangiit (GPA) ja mikroskoopiline polüangiit (MPA) ning pemphigus vulgaris

Reumatoidartriidi, GPA või MPA või *pemphigus vulgaris*'ega patsientidele tuleb premedikatsiooniks manustada 100 mg intravenoosset metüülprednisolooni 30 minutit enne igat MabThera infusiooni, et vähendada infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedust ja raskust.

GPA või MPA-ga täiskasvanud patsientidele on soovitatav enne MabThera esimest infusiooni manustada veenisiseselt metüülprednisolooni annuses 1000 mg ööpäevas 1...3 päeva jooksul (metüülprednisolooni viimase annuse võib manustada MabThera esimese infusiooniga samal päeval). Sellele peab 4-nädalase induktsioonravi ajal MabThera'ga ja pärast seda järgnema suukaudse prednisolooni manustamine annuses 1 mg/kg ööpäevas (mitte ületada 80 mg ööpäevas ning annust tuleb kliinilisest vajadusest lähtuvalt nii kiiresti kui võimalik järk-järgult vähendada).

Vastavalt kohalikule ravijuhendile on vajaduse korral GPA või MPA-ga täiskasvanud patsientidele ja lastele ning PV-ga täiskasvanud patsientidele soovitatav *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PJP) profülaktika ravi ajal MabThera'ga ja pärast seda.

GPA või MPA-ga lastele tuleb enne MabThera esimest intravenoosset infusiooni manustada veenisiseselt metüülprednisolooni kolm 30 mg/kg ööpäevast annust (mitte ületada 1 g ööpäevas) raske vaskuliidi sümptomite raviks. Enne MabThera esimest infusiooni võib veenisiseselt manustada veel kuni kolm lisaannust 30 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas.

Pärast metüülprednisolooni veenisese manustamise lõppu peavad lapspatsiendid saama suukaudset prednisooni 1 mg/kg ööpäevas (mitte ületada 60 mg/ööpäevas) ja annust tuleb kliinilisest vajadusest lähtuvalt nii kiiresti kui võimalik järk-järgult vähendada (vt lõik 5.1).

Annustamine

Tähtis on kontrollida pakendi märgistust, et tagada patsiendile määratud õige ravimvormi (intravenoosse või subkutaanse ravimvormi) manustamine.

Annuse kohandamine ravi ajal

MabThera annuse vähendamine ei ole soovitatav. Kui MabThera't manustatakse kombinatsioonis kemoteraapiaga, tuleb kemoterapeutikumide annust vähendada tavalisel viisil.

Mitte-Hodgkini lümfoom

Follikulaarne mitte-Hodgkini lümfoom

Kombinatsioonravi

MabThera soovitatav annus kombinatsioonis kemoteraapiaga eelnevalt ravimata või retsidiveerunud/refraktaarse follikulaarse lümfoomi induktsioonraviks on 375 mg/m² kehapinna kohta ühes tsükli, kokku 8 tsükli jooksul.

MabThera't manustatakse iga kemoteraapia tsükli esimesel päeval pärast kemoteraapia glükokortikoidkomponendi veenisest manustamist vajadusel.

Säilitusravi

- Eelnevalt ravimata follikulaarne lümfoom

MabThera soovitatav säilitusravi annus eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomiga patsientidele, kes on reageerinud induktsioonravile, on 375 mg/m² kehapinna kohta üks kord iga 2 kuu järel (alustades 2 kuud pärast induktsioonravi viimast annust) kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt kahe aasta jooksul (kokku 12 infusiooni).

- Retsidiveerunud/refraktaarne follikulaarne lümfoom

MabThera soovitatav säilitusravi annus retsidiveerunud/refraktaarse follikulaarse lümfoomiga patsientidele, kes on reageerinud induktsioonravile, on 375 mg/m² kehapinna kohta üks kord iga 3 kuu järel (alustades 3 kuud pärast induktsioonravi viimast annust) kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt kahe aasta jooksul (kokku 8 infusiooni).

Monoteraapia

Retsidiveerunud/refraktaarne follikulaarne lümfoom

MabThera monoteraapia soovitatav annus induktsioonraviks III...IV staadiumi follikulaarse lümfoomiga täiskasvanud patsientidele, kelle haigus on kemoterapeutikumide suhtes resistentne või kellel on kemoteraapia järgselt haigus kaks või enam korda taastekkinud, on 375 mg/m² kehapinna kohta, manustatuna veenisisesse infusiooni teel üks kord nädalas nelja nädala jooksul.

MabThera monoteraapia korduval kasutamisel eelnevale MabThera monoteraapiale allunud retsidiveerunud/refraktaarse follikulaarse lümfoomiga patsientidel on soovitatav annus 375 mg/m² kehapinna kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina üks kord nädalas nelja nädala jooksul (vt lõik 5.1).

Difuusne B-suur-rakk mitte-Hodgkini lümfoom täiskasvanutel

MabThera't kasutatakse kombinatsioonis CHOP-kemoteraapiaga. Soovitatav annus on 375 mg/m² kehapinna kohta, manustatuna iga kemoteraapia tsükli esimesel päeval 8 tsükli jooksul pärast CHOPi glükokortikoidkomponendi intravenoosset infusiooni. MabThera ohutus ja tõhusus difuusse B-suur-rakk mitte-Hodgkini lümfoomi korral kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega pole tõestatud.

Krooniline lümfotsüüt leukeemia

MabThera soovitatav annus kombinatsioonis kemoteraapiaga eelnevalt ravimata ja retsidiveerunud/refraktaarse haigusega patsientidele on 375 mg/m² kehapinna kohta esimese ravitsükli 0-päeval ning seejärel 500 mg/m² kehapinna kohta iga järgneva tsükli esimesel päeval, kokku 6 tsükli. Kemoteraapia järgneb MabThera infusioonile.

Reumatoidartriit

MabThera'ga ravi saavatele patsientidele tuleb iga infusiooni puhul anda patsiendi hoiatuskaart.

MabThera ravikuur koosneb kahest 1000 mg veeniinfusioonist. MabThera soovitatav annus on 1000 mg, manustatuna veeniinfusiooni teel, millele järgneb teine 1000 mg veeniinfusioon kaks nädalat hiljem.

Täiendavate ravikuuride vajadust tuleb hinnata 24 nädalat pärast eelmist kuuri. Ravi tuleb korrata juhul, kui haiguse jääkaktiivsus püsib, vastasel korral tuleb ravi kordamisega oodata kuni haiguse aktiivsuse taastumiseni.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 16...24 nädala jooksul pärast esialgset ravikuuri. Ravi jätkamise otstarbekust tuleb hoolega kaaluda patsientide puhul, kellel ei ilmne selle aja jooksul ravivastust.

Granulomatoosne polüangiit (GPA) ja mikroskoopiline polüangiit (MPA)

MabThera'ga ravi saavatele patsientidele tuleb iga infusiooni puhul anda patsiendi hoiatuskaart.

Remissiooni induktsioon täiskasvanutel

MabThera soovitatav annus remissiooni induktsiooniks GPA ja MPA ravis täiskasvanud patsientidel on 375 mg/m² kehapiinna kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina üks kord nädalas 4 nädala jooksul (kokku neli infusiooni).

Säilitusravi täiskasvanutel

Pärast remissiooni induktsiooni MabThera'ga ei tohi GPA ja MPA-ga täiskasvanud patsientidel säilitusravi alustada enne 16 nädala möödumist viimasest MabThera infusioonist.

Pärast remissiooni induktsiooni teiste standardsete immunosupressantidega tuleb säilitusravi MabThera'ga alustada 4-nädalase perioodi jooksul, mis järgneb haiguse remissioonile.

MabThera't manustatakse kahe 500 mg intravenoosse infusioonina kahenädalase vahega, millele seejärel järgneb 500 mg intravenoosne infusioon iga 6 kuu järel. Patsiendid peavad MabThera't saama vähemalt 24 kuud pärast remissiooni (kliiniliste nähtude ja sümptomite puudumise) saavutamist. Patsientide puhul, kellel võib olla suurem risk retsidiivi tekkeks, peavad arstid kaaluma MabThera'ga säilitusravi pikemat kestust – kuni 5 aastat.

Pemphigus vulgaris

MabThera'ga ravi saavatele patsientidele tuleb iga infusiooni puhul anda patsiendi hoiatuskaart.

MabThera soovitatav annus *pemphigus vulgaris*'e raviks on 1000 mg intravenoosse infusioonina, millele kahe nädala pärast järgneb teine 1000 mg intravenoosne infusioon kombinatsioonis glükokortikoidide astmeliselt vähendatavate annustega ravikuuriga.

Säilitusravi

Säilitusravina manustatakse 500 mg intravenoosne infusioon 12. ja 18. kuul ning pärast seda vajadusel iga 6 kuu järel vastavalt kliinilisele hinnangule.

Retsidiivi ravi

Retsidiivi korral võivad patsiendid saada 1000 mg intravenoosselt. Tervishoiutöötaja peaks kaaluma ka patsiendi glükokortikoidi annuse manustamise jätkamist või suurendamist vastavalt kliinilisele hinnangule.

Järgnevad infusioonid võib manustada mitte varem kui 16 nädalat pärast eelmist infusiooni.

Patsientide erigrupid
Lapsed

Mitte-Hodgkini lümfoom

Lastel vanuses 6 kuud kuni alla 18 aasta, kellel on eelnevalt ravimata kauglearenenud staadiumis CD20-positiivne DLBCL/BL/BAL/BLL, tuleb MabThera't kasutada kombinatsioonis süsteemse LMB (*Lymphome Malin B*) kemoterapiaga (vt tabelid 1 ja 2). MabThera soovitatav annus on 375 mg/m² kehapiinna kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina. MabThera annuse kohandamine muu kui kehapiinna järgi ei ole vajalik.

MabThera ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 6 kuud kuni alla 18 aasta ei ole tõestatud muudel näidustustel kui eelnevalt ravimata kauglearenenud staadiumis CD20-positiivne DLBCL/BL/BAL/BLL. Alla 3-aastaste patsientide kohta saadud andmeid on ainult piiratud hulgal. Lisateavet vt lõik 5.1.

MabThera't ei tohi kasutada CD20-positiivse difuusse B-suur-rakk lümfoomiga lastel sünnist kuni < 6 kuu vanuseni (vt lõik 5.1).

Tabel 1 MabThera annustamine mitte-Hodgkini lümfoomiga lastel

Tsükkel	Ravipäev	Manustamise üksikasjad
Eelfaas (COP)	MabThera't ei manustata	-
Induktsioonravi kuur 1 (COPDAM1)	Päev -2 (vastab eelfaasi 6. päevale) 1. MabThera infusioon	Esimese induktsioonravi kuuri ajal manustatakse prednisooni osana kemoterapia kuurist ja seda tuleb manustada enne MabThera't.
	Päev 1 2. MabThera infusioon	MabThera't manustatakse 48 tundi pärast esimest MabThera infusiooni.
Induktsioonravi kuur 2 (COPDAM2)	Päev -2 3. MabThera infusioon	Teise induktsioonravi kuuri puhul ei manustata prednisooni MabThera manustamise ajal.
	Päev 1 4. MabThera infusioon	MabThera't manustatakse 48 tundi pärast kolmandat MabThera infusiooni.
Konsolideeriva ravi kuur 1 (CYM/CYVE)	Päev 1 5. MabThera infusioon	Prednisooni ei manustata MabThera manustamise ajal.
Konsolideeriva ravi kuur 2 (CYM/CYVE)	Päev 1 6. MabThera infusioon	Prednisooni ei manustata MabThera manustamise ajal.
Säilitusravi kuur 1 (M1)	Teise konsolideeriva ravi kuuri (CYVE) päevad 25...28 MabThera't ei manustata	Algab, kui perifeersetes vererakkude arv on pärast teist konsolideeriva ravi kuuri (CYVE) taastunud (ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l ja trombotsüütide arv > 100 x 10 ⁹ /l)
Säilitusravi kuur 2 (M2)	Esimese säilitusravi kuuri (M1) 28. päev MabThera't ei manustata	-
ANC = neutrofiilide absoluutarv; COP = tsüklofosfamiid, vinkristiin, prednisoon; COPDAM = tsüklofosfamiid, vinkristiin, prednisoon, doksorubitsiin, metotreksaat; CYM = tsütarabiin (aratsütiin, Ara-C), metotreksaat; CYVE = tsütarabiin (aratsütiin, Ara-C), veposiid (VP16)		

Tabel 2 Mitte-Hodgkini lümfoomiga laste raviplaan: samaaegne kemoteraapia koos MabThera'ga

Raviplaan	Patsiendi staadium	Manustamise üksikasjad
Grupp B	III staadium kõrge LDH tasemega (> N x 2), IV staadium KNS negatiivne	Eelfaasile järgneb 4 ravikuuri: 2 induktsioonravi kuuri (COPADM) koos HDMTX 3 g/m ² ja 2 konsolideeriva ravi kuuri (CYM)
Grupp C	Grupp C1: BAL KNS negatiivne, IV staadium & BAL KNS positiivne ja CSF negatiivne Grupp C3: BAL CSF positiivne, IV staadium CSF positiivne	Eelfaasile järgneb 6 ravikuuri: 2 induktsioonravi kuuri (COPADM) koos HDMTX 8 g/m ² , 2 konsolideeriva ravi kuuri (CYVE) ja 2 säilitusravi kuuri (M1 ja M2)
Järgnevad ravikuurid võib manustada niipea, kui vererakkude arv on taastunud ja patsiendi seisund seda võimaldab, välja arvatud säilitusravi kuuride puhul, mida manustatakse 28-päevaste intervallide järel		
BAL = Burkitti leukeemia (küpsete B-rakkude äge leukeemia); CSF = tserebrospinaalvedelik; KNS = kesknärvisüsteem; HDMTX = suures annuses metotreksaat; LDH = laktaatdehüdrogenaas		

Granulomatoosne polüangiit (GPA) ja mikroskoopiline polüangiit (MPA)

Remissiooni induktsioon

MabThera soovitatav annus remissiooni induktsiooniks raske ägeda GPA või MPA-ga lastele on 375 mg/m² kehapiinna kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina üks kord nädalas 4 nädala jooksul.

MabThera ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 2 kuni alla 18 aastat ei ole tõestatud muudel näidustustel kui raske äge GPA või MPA.

MabThera't ei tohi kasutada alla 2 aasta vanustel raske ägeda GPA või MPA-ga lastel, sest neil ei pruugi tekkida lapsee vaktsiinide manustamise järgselt piisavat immuunvastust sagedaste vaktsiinvälditavate lastehaiguste vastu (nt leetrid, mumps, punetised ja poliomüeliit) (vt lõik 5.1).

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Kõik näidustused

Manustamiskõlblikuks muudetud MabThera lahus manustatakse intravenoosse infusioonina eraldi veenitee kaudu. Seda ei tohi manustada veeni süstimise teel või boolusena.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida tsütokiini vabanemise sündroomi (vt lõik 4.4) tekke suhtes. Patsientidel, kellel tekivad raskekujulise reaktsiooni nähud, eriti tugev hingeldus, bronhospasm või hüpoksia, tuleb infusioon otsekohe katkestada. Mitte-Hodgkini lümfoomiga patsiente tuleb seejärel uurida tuumori lüüsi sündroomi (sh vajalikud laboratoorsed analüüsid) ning kopsuinfiltreatide olemasolu suhtes (rindkere röntgenuuring). Ühelgi patsiendil ei tohi infusiooni jätkata enne, kui sümptomid on täielikult taandunud ning laboratoorsete analüüside tulemused ja rindkere röntgenuuringu leid on normaliseerunud. Siis võib infusiooni taas alustada, kuid selle kiirus peab olema vähemalt kaks korda aeglasem. Kui samad rasked kõrvaltoimed tekivad teistkordselt, tuleb igal individuaalsel juhul tõsiselt kaaluda ravi lõpetamist.

Infusiooniga seotud kerge ja keskmise raskusega reaktsioonid (vt lõik 4.8) taanduvad tavaliselt infusioonikiiruse vähendamisel. Sümptomite taandumisel võib infusioonikiirust suurendada.

Täiskasvanute mitte-Hodgkini lümfoom, krooniline lümfotsüüt leukeemia, reumatoidartriit, pemphigus vulgaris, täiskasvanute ja laste granulomatoosne polüangiit (GPA) ja mikroskoopiline polüangiit (MPA)

Esimene infusioon

Soovitav manustamise algkiirus on 50 mg/tunnis; pärast esimest 30 minutit võib manustamiskiirust suurendada 50 mg/tunnis võrra iga 30 minuti järel kuni maksimaalse manustamiskiiruseni 400 mg/tunnis.

Järgnevad infusioonid

MabThera järgnevaid annuseid võib manustada algkiirusega 100 mg/tunnis ja suurendada seda 100 mg/tunnis võrra iga 30 minuti järel kuni maksimaalse manustamiskiiruseni 400 mg/tunnis.

Mitte-Hodgkini lümfoom - lapsed

Esimene infusioon

Soovitav infusiooni algkiirus on 0,5 mg/kg/tunnis (maksimaalselt 50 mg/tunnis); kui ülitundlikkus- või infusiooniga seotud reaktsioone ei teki, võib infusioonikiirust suurendada 0,5 mg/kg/tunnis võrra iga 30 minuti järel kuni maksimaalse infusioonikiiruseni 400 mg/tunnis.

Järgnevad infusioonid

MabThera järgnevaid annuseid võib manustada algkiirusega 1 mg/kg/tunnis (maksimaalselt 50 mg/tunnis) ja suurendada seda 1 mg/kg/tunnis võrra iga 30 minuti järel kuni maksimaalse infusioonikiiruseni 400 mg/tunnis.

Reumatoidartriit

Järgnev valikuline kiirem infusiooniskeem

Kui patsiendil ei esinenud esimese või järgnevate tavapärase skeemi järgi manustatud MabThera 1000 mg annuse infusioonide puhul tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone, võib teise ja järgneva infusioonid manustada kiiremini, kasutades eelmiste infusioonidega samu kontsentratsioone (kontsentratsioon 4 mg/ml, maht 250 ml). Alustada kiirusega 250 mg/tunnis esimese 30 minuti jooksul ning seejärel 600 mg/tunnis järgneva 90 minuti jooksul. Kui kiirem infusioon on talutav, võib seda skeemi kasutada järgnevate infusioonide manustamisel.

Kiiremat infusiooni ei tohi kasutada patsientidel, kellel on kliiniliselt märkimisväärne kardiovaskulaarne haigus (sh südame rütmihäired) või kellel on varem esinenud tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone ükskõik millise bioloogilise ravi või rituksimabi eelneval kasutamisel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või hiire valgu või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ägedad raskekujulised infektsioonid (vt lõik 4.4).

Tugevalt immuunkomprimeeritud patsiendid.

Raske südamepuudulikkus (New Yorgi Südameassotsiatsiooni IV klass) või raske, kontrollimatu südamehaigus ainult ravimi kasutamisel reumatoidartriidi, granulomatoosse polüangiidi, mikroskoopilise polüangiidi ja *pemphigus vulgaris*'e korral (vt lõik 4.4 muude kardiovaskulaarhaiguste kohta).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

Kõikidele MabThera'ga ravi saavatele reumatoidartriidi, GPA, MPA või *pemphigus vulgaris*'ega patsientidele tuleb iga infusiooni puhul anda patsiendi hoiatuskaart. Hoiatuskaart sisaldab olulist ohutusallat teavet patsientidele võimaliku suurenenud riski kohta infektsioonide, kaasa arvatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) tekkeks.

MabThera kasutamise järgselt reumatoidartriidi ja autoimmuunhaiguste [sh süsteemne erütematoosne luupus (*Systemic Lupus Erythematosus*, SLE) ja vaskuliit] raviks ning MabThera turuletulekujärgsel kasutamisel NHL-i ja KLL-i raviks (kus enamik patsiente olid saanud MabThera't kombinatsioonis kemoterapiaga või osana vereloome tüvirakkude siirdamisest) on väga harva teatatud surmaga lõppenud PML-i juhtudest. Patsiente tuleb regulaarselt jälgida neuroloogiliste sümptomite või nähtude tekke või süvenemise suhtes, mis võivad viidata PML-ile. PML-i kahtluse korral tuleb ravimi edasine manustamine peatada, kuni PML-i diagnoos on välistatud. Arst peab patsiendi uurimisel kindlaks tegema, kas sümptomid viitavad närvisüsteemi häiretele ja kui see on nii, siis kas need sümptomid võivad viidata PML-ile. Kliinilise näidustuse korral tuleb kaaluda neuroloogi konsultatsiooni.

Kahtluse korral tuleb kaaluda täiendavaid uuringuid, sh magnetresonantstomograafia (MRT, eelistatult kontrastainega), JC-viiruse DNA määramine tserebrospinaalvedelikus ja korduvad neuroloogilised hindamised.

Arst peab erilist tähelepanu pöörama PML-ile viitavatele sümptomitele, mida patsient ei pruugi märgata (nt kognitiivsed, neuroloogilised või psühhiaatrilised sümptomid). Samuti tuleb patsientidele öelda, et nad teavitaksid kasutatavast ravist oma partnerit või hooldajaid, sest nemad võivad märgata sümptomeid, millest patsient ise teadlik ei ole.

Kui patsiendil tekib PML, tuleb MabThera manustamine püsivalt lõpetada. Pärast immuunsüsteemi taastumist PML-iga immuunkomprimeeritud patsientidel on täheldatud seisundi stabiliseerumist või paranemist. Ei ole teada, kas PML-i varajane avastamine ja MabThera'ga ravi lõpetamine võib viia seisundi sarnase stabiliseerumise või paranemiseni.

Südame häired

MabThera'ga ravitud patsientidel on täheldatud stenokardia, südame rütmihäirete (kodade laperdus- ja virvendusarütmia), südamepuudulikkuse ja/või müokardiinfarkti teket. Seetõttu peab südamehaiguse anamneesiga ja/või kardiotoksilist kemoterapiat saanud patsiente hoolikalt jälgima (vt „Infusiooniga seotud reaktsioonid“ allpool).

Infektsioonid

Toetudes MabThera toimetehhanismile ja teadmisele, et B-rakkude tähtis roll on normaalse immuunvastuse säilitamine, esineb patsientidel pärast ravi MabThera'ga suurem risk infektsioonide tekkeks (vt lõik 5.1). Ravi ajal MabThera'ga võivad tekkida tõsised infektsioonid, sealhulgas surmlõppega juhud (vt lõik 4.8). MabThera't ei tohi manustada patsientidele, kellel esineb aktiivne raskekujuline infektsioon (nt tuberkuloos, sepsis või oportunistlikud infektsioonid, vt lõik 4.3) või raske immuunpuudulikkus (nt kui CD4 või CD8 rakkude arv on väga väike). Arstid peavad ettevaatusega kaaluma MabThera kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis korduvad või kroonilised infektsioonid või haigused, mis võivad veelgi suurendada eelsoodumust tõsise infektsiooni tekkeks, nt hüpogammaglobulineemia (vt lõik 4.8). Enne MabThera'ga ravi alustamist on soovitatav kindlaks määrata immunoglobuliinide sisaldus.

Patsiente, kellel tekivad pärast ravi MabThera'ga infektsiooni nähud ja sümptomid, tuleb kohe uurida ja vastavalt ravida. Enne MabThera järgneva ravikuuri manustamist tuleb patsiente uuesti uurida võimaliku infektsiooniohu suhtes.

Teavet progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) kohta lugege lõigust „Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia“ eespool.

Rituksimabi kasutamise järgselt on teatatud enteroviirusliku meningoentsefaliidi juhtudest, sealhulgas surmlõppega juhud.

B-hepatiidi infektsioon

MabThera't saavatel patsientidel on teatatud B-hepatiidi reaktiveerumise juhtudest, sealhulgas surmlõppega juhud. Enamik neist patsientidest said ka tsütotoksilist kemoterapiat. Ühest retsidiveerunud/refraktaarse KLL-iga patsiendil läbi viidud uuringust saadud piiratud andmed näitavad, et MabThera ravi tagajärjel võib halveneda ka esmase B-hepatiidi infektsiooni lõpptulemus.

Enne ravi alustamist MabThera'ga tuleb kõikidele patsientidele teha skriining B-hepatiidi viiruse (HBV) suhtes. See peab sisaldama vähemalt HBsAg ja HBcAb määramist. Täiendavalt võib määrata teisi spetsiifilisi markereid vastavalt kohalikele juhistele. Aktiivse B-hepatiidiga patsiente ei tohi MabThera'ga ravida. Patsiendid, kellel on positiivne B-hepatiidi seroloogia (kas HBsAg või HBcAb), peavad enne ravi alustamist nõu pidama maksahaiguste ravi spetsialistidega ning neid tuleb jälgida ja ravida vastavalt kohalikele ravijuhistele, et vältida B-hepatiidi reaktiveerumist.

Infektsioonide seroloogiliste testide valenegatiivsed tulemused

Infektsioonide seroloogiliste testide valenegatiivsete tulemuste riski tõttu tuleb kaaluda alternatiivsete diagnostiliste meetodite kasutamist patsientidel, kellel esinevad harvaesinevale infektsioonhaigusele, näiteks Lääne-Niiluse viirusele ja neuroborreliosisile viitavad sümptomid.

Nahareaktsioonid

Teatatud on rasketest nahareaktsioonidest, näiteks toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (Lyelli sündroom) ja Stevensi-Johnsoni sündroomist, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Selliste reaktsioonide tekkimisel, mille puhul kahtlustatakse seost MabThera kasutamisega, tuleb ravi alaliselt lõpetada.

Mitte-Hodgkini lümfoom ja krooniline lümfotsüüt leukeemia

Infusiooniga seotud reaktsioonid

MabThera'ga raviga kaasnevad infusiooniga seotud reaktsioonid, mis võivad olla seotud tsütokiinide ja/või teiste keemiliste mediaatorite vabanemisega. Tsütokiini vabanemise sündroom ei pruugi olla kliiniliselt eristatav ägedatest ülitundlikkusreaktsioonidest.

Järgnevalt on kirjeldatud manustamisega seotud reaktsioone, mis hõlmavad tsütokiini vabanemise sündroomi, tuumorilahustussündroomi ning anafüktilisi ja ülitundlikkusreaktsioone.

MabThera intravenoosse ravimvormi turuletulekujärgsel kasutamisel on kirjeldatud surmaga lõppenud raskeid infusiooniga seotud reaktsioone, mis on avaldunud 30 minuti kuni 2 tunni jooksul pärast MabThera esimese veeniinfusiooni alustamist. Iseloomulikud olid pulmonaalsed ilmingud ja mõnedel juhtudel tekkisid kiire tuumori lüüs ja tuumorilahustussündroomi tunnused lisaks palavikule, külmavärinatele, lihaskangusele, hüpotensioonile, urtikaariale, angioödeemile ja teistele sümptomitele (vt lõik 4.8).

Rasket tsütokiini vabanemise sündroomi iseloomustab raskekujuline düspnoe, millega tihti kaasnevad bronhospasm ja hüpoksia lisaks palavikule, külmavärinatele, lihaskangusele, urtikaariale ja angioödeemile. Seda sündroomi võib mõnede näitajate osas seostada tuumorilahustussündroomiga, mida iseloomustavad hüperurikeemia, hüperkaleemia, hüpokaltseemia, hüperfosfateemia, äge neerupuudulikkus ja laktaatdehüdrogenaasi (LDH) sisalduse suurenemine, samuti võidakse seda seostada ägeda hingamispuudulikkuse ja surmaga. Ägeda hingamispuudulikkusega võivad kaasneda

kopsu interstitsiaalne infiltratsioon või turse, mis on nähtavad rindkere röntgenuuringul. Sündroom avaldub tihti 1...2 tunni jooksul esimese infusiooni alustamisest. Hingamispuudulikkuse anamneesiga patsientidel või neil, kellel esineb kasvaja infiltratsioon kopsus, võib olla halvem prognoos ning neid tuleb ravida erilise ettevaatusega.

Raske tsütokiini vabanemise sündroomi tekkimisel tuleb infusioon kohe katkestada (vt lõik 4.2) ning alustada agressiivse sümptomaatilise raviga. Kuna kliiniliste sümptomite esmasoleku taandumisele võib järgneda seisundi halvenemine, tuleb patsienti jälgida, kuni tuumori lüüsi sündroom ja kopsu infiltratsioon on taandunud või välistatud. Ravi taasalustamisel pärast nähtude ja sümptomite täielikku kadumist on raske tsütokiini vabanemise sündroom tekkinud harva uuesti.

Suure kasvajamassi või tsirkuleerivate kasvajarakkude kõrge tasemega ($\geq 25 \times 10^9/l$) patsiente (nagu KLL patsiendid), kellel on suurem risk raske tsütokiini vabanemise sündroomi tekkeks, tuleb ravida suure ettevaatusega. Selliseid patsiente tuleb esimese infusiooni ajal väga hoolikalt jälgida. Neil patsientidel tuleks esimese infusiooni puhul kaaluda väiksemat manustamiskiirust või jaotada manustamine kahele päevale esimese tsükli ja kõikide järgnevate tsüklite puhul, kui lümfotsüütide arv on veel $> 25 \times 10^9/l$.

Erinevat tüüpi infusiooniga seotud kõrvaltoimeid on täheldatud 77%-l MabThera'ga ravitud patsientidest (sealhulgas tsütokiini vabanemise sündroom, millega kaasneb hüpotensioon ja bronhospasm 10%-l patsientidest), vt lõik 4.8. Need sümptomid on tavaliselt pöörduvad MabThera infusiooni katkestamisel ning antipüreetikumi, antihistamiinikumide ja vahel hapniku, intravenoosse soolalahuse või bronhodilataatorite ning vajadusel glükokortikoidide manustamisel. Tsütokiini vabanemise sündroomi raskete reaktsioonide kohta vt ülalt.

Proteiinide intravenoosse manustamise järgselt võivad tekkida anafülaktilised või muud ülitundlikkusreaktsioonid. Erinevalt tsütokiini vabanemise sündroomist tekib tõeline ülitundlikkusreaktsioon tüüpiliselt mõne minuti jooksul pärast infusiooni alustamist. Allergilise reaktsiooni tekkimise võimaluse tõttu peavad MabThera infusiooni ajal olema käepärast ülitundlikkusreaktsiooni raviks kasutatavad ravimid, nagu epinefriin (adrenaliin), antihistamiinikumid ja glükokortikoidid. Anafülaksia kliinilised nähud võivad sarnaneda tsütokiini vabanemise sündroomi kliiniliste nähtudega (kirjeldatud ülal). Ülitundlikkusega seotud reaktsioonide tekkimisest on teatatud harvem kui tsütokiini vabanemisega seotud reaktsioonidest.

Mõningatel juhtudel on täiendavate kõrvaltoimetena kirjeldatud müokardiinfarkti, kodade virvendust, kopsuturset ja ägedat pöörduvat trombotsütopeeniat.

Kuna MabThera manustamise ajal võib tekkida hüpotensioon, tuleb kaaluda antihüpertensiivse ravi katkestamist 12 tundi enne MabThera infusiooni alustamist.

Hematoloogiline toksilisus

Kuigi MabThera monoteraapiaga ei kaasne müelosupressiivset toimet, peab olema ettevaatlik patsientide puhul, kellel neutrofiilide arv on väiksem kui $1,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv alla $75 \times 10^9/l$, sest nende patsientidega on vähe kliinilisi kogemusi. MabThera't on kasutatud 21 patsiendil, kellel viidi läbi autoloogse luuüdi transplantaatsioon ning teistel oletatava luuüdi funktsiooni langusega riskigruppidel. Müelotoksilist toimet ei ilmnenud.

Ravi ajal MabThera'ga tuleb regulaarselt kontrollida täisvere pilti, sealhulgas neutrofiilide ja trombotsüütide arvu.

Immuniseerimised

Mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfotsütleukeemiaga patsientidel ei ole uuritud MabThera'ga ravi järgse elusviirust sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust ning vaktsineerimine elusviirust sisaldavate vaktsiinidega ei ole soovitatav. MabThera'ga ravitud patsiendid võivad saada mitte-elusvaktsiine; samas võib väheneda immuunvastuse määr mitte-elusvaktsiinide suhtes. Mitterandomiseeritud uuringus oli MabThera monoteraapiat saanud retsidiveerunud madala diferentseerumisastmega mitte-Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsientidel tervete ravi

mittesaanud kontrollisikutega võrreldes madalam immuunvastuse määr pärast vaktsineerimist teetanuse antigeeniga (16% vs. 81%) ja KLH (*Keyhole Limpet Haemocyanin*) neoantigeeniga (4% vs. 76% hinnatuna antikehade tiitri > 2-kordse suurenemise järgi). KLL patsientidel eeldatakse sarnaseid tulemusi, võttes arvesse sarnasusi nende haiguste vahel, kuid seda ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

Keskised ravieelsed antikehade tiitrid antigeenide suhtes (*Streptococcus pneumoniae*, A-gripp, mumps, punetised, tuulerõuged) püsisid vähemalt 6 kuud pärast MabThera'ga ravi.

Lapsed

Alla 3-aastaste laste kohta on saadaval vaid piiratud andmed. Lisateavet vt lõik 5.1.

Reumatoidartriit, granulomatoosne polüangiit (GPA) ja mikroskoopiline polüangiit (MPA) ning *pemphigus vulgaris*

Varem metotreksaati mittesaanud reumatoidartriidiga patsiendid

MabThera't ei ole soovitatav kasutada varem metotreksaati mittesaanud patsientidel, sest soodsat riski ja kasu suhet ei ole kindlaks tehtud.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

MabThera võib põhjustada infusiooniga seotud reaktsioone, mis võivad olla tingitud tsütokiinide ja/või teiste keemiliste mediaatorite vabanemisest.

Turuletulekujärgselt on reumatoidartriidiga patsientidel teatatud surmaga lõppenud rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest. Reumatoidartriidi puhul olid enamasti kliinilistes uuringutes kirjeldatud infusiooniga seotud reaktsioonidest kerge või keskmise raskusega. Kõige sagedasemad sümptomid olid allergilised reaktsioonid, nagu peavalu, sügelus, kurguärritus, õhetus, lööve, urtikaaria, hüpertensioon ja palavik. Üldiselt oli infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus suurem pärast iga ravikuuri esimest kui teist infusiooni. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus vähenes järgnevatel kuuridel (vt lõik 4.8). Kirjeldatud reaktsioonid olid tavaliselt pöörduvad MabThera infusiooni kiiruse vähendamisel või infusiooni katkestamisel ning antipüreetikumide, antihistamiinikumide ja vahel hapniku, intravenoosse soolalahuse või bronhodilataatorite ning vajadusel glükokortikoidide manustamisega. Hoolikalt tuleb jälgida olemasoleva südamehaigusega patsiente, samuti neid, kellel on eelnevalt esinenud kardiopulmonaalseid kõrvaltoimeid. Sõltuvalt infusiooniga seotud reaktsiooni raskusest ja vajalikust ravist tuleb MabThera manustamine ajutiselt või püsivalt lõpetada. Enamikel juhtudel võib infusiooni uuesti alustada 50% väiksema kiirusega (nt 100 mg-lt 50 mg-ni tunnis) pärast sümptomite täielikku taandumist.

Allergilise reaktsiooni tekkimise võimaluse tõttu peavad MabThera manustamise ajal olema käepärast ülitundlikkusreaktsiooni raviks kasutatavad ravimid, nagu epinefriin (adrenaliin), antihistamiinikumid ja glükokortikoidid.

Puuduvad andmed MabThera ohutuse kohta mõõduka südamepuudulikkusega (NYHA III aste) patsientidel või raske ravimata kardiovaskulaarse haigusega patsientidel. MabThera'ga ravitud mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel on täheldatud olemasolevate isheemiliste südamehaiguste muutumist sümptomaatiliseks (stenokardia ja müokardiinfarkt), samuti kodade virvendust ja laperdust. Seetõttu tuleb teadaoleva südamehaiguse anamneesiga patsientide ning samuti patsientide puhul, kellel on eelnevalt esinenud kardiopulmonaalseid kõrvaltoimeid, enne MabThera'ga ravi alustamist kaaluda infusioonireaktsioonidest tingitud kardiovaskulaarsete komplikatsioonide riski, samuti tuleb neid patsiente ravi ajal hoolikalt jälgida. Kuna MabThera infusiooni ajal võib tekkida vererõhu langus, tuleb kaaluda antihüpertensiivsete ravimite ärajätmist 12 tundi enne MabThera infusiooni.

GPA, MPA ja *pemphigus vulgaris*'ega patsientidel esinenud infusiooniga seotud reaktsioonid olid kooskõlas reumatoidartriidiga patsientidel kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatuga (vt lõik 4.8).

Hilist tüüpi neutropeenid

Neutrofiilide arvu tuleb määrata enne iga MabThera'ga ravikuuri ning regulaarselt kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu, samuti infektsiooninähtude ilmnemisel (vt lõik 4.8).

Immuniseerimine

Arstid peavad enne MabThera'ga ravi alustamist üle vaatama patsiendi vaktsinatsioonistaatuse ning patsientidele tuleb võimalusel teha kõik vajalikud vaktsinatsioonid vastavalt kehtivatele immuniseerimise juhistele. Vaktsinatsioonikuur tuleb lõpetada vähemalt neli nädalat enne MabThera esimest manustamist.

MabThera ravi järgse elusviirust sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust ei ole uuritud. Seetõttu ei ole vaktsineerimine elusviirust sisaldavate vaktsiinidega soovitatav ravi ajal MabThera'ga ega perifeersete B-rakkude arvu languse korral.

MabThera'ga ravitud patsiendid võivad saada mitte-elusvaktsiine; samas võib väheneda immuunvastuse määr mitte-elusvaktsiinide suhtes. Randomiseeritud uuringus täheldati MabThera ja metotreksaadiga ravitud reumatoidartriidiga patsientidel võrreldavat immuunvastuse määra teetanuse antigeeni suhtes (39% vs. 42%) ning vähenenud määra pneumokoki polüsahhariidvaktsiini (43% vs. 82% vähemalt 2 pneumokoki antikeha serotüübi suhtes) ja KLH neoantigeeni (47% vs. 93%) suhtes, kui neid manustati 6 kuud pärast MabThera't, võrreldes ainult metotreksaati saavate patsientidega. Kui mitte-elusvaktsiinide manustamine on MabThera'ga ravi ajal vajalik, tuleb vaktsineerimine lõpule viia vähemalt 4 nädalat enne järgmist MabThera'ga ravikuuri.

MabThera kordusravi üldise kogemuse põhjal ühe aasta jooksul reumatoidartriidi korral oli patsientide osakaal, kellel esines positiivne antikehade tiiter *S. pneumoniae*, gripi, mumps, punetiste, tuulerõugete ja teetanuse toksoidi suhtes, üldiselt sarnane algväärtusele.

Teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (DMARDid) samaaegne/järjestikune kasutamine reumatoidartriidi korral

MabThera't ei soovitata kasutada koos teiste antireumaatiliste ravimitega peale nende, mis on loetletud reumatoidartriidi näidustuse ja annustamise all.

Kliinilistest uuringutest on saadud vähe andmeid selleks, et täielikult hinnata teiste DMARDide (sh TNF inhibiitorite ja teiste bioloogiliste ravimite) ohutust, kui neid kasutatakse MabThera'ga ravi järgselt (vt lõik 4.5). Olemasolevate andmete põhjal ei muutu kliiniliselt oluliste infektsioonide sagedus, kui neid ravimeid kasutatakse eelnevalt MabThera'ga ravitud patsientidel, kuid bioloogiliste preparaatide ja/või DMARDide kasutamisel pärast MabThera'ga ravi tuleb patsiente hoolikalt jälgida infektsiooninähtude suhtes.

Pahaloomulised kasvaja

Immuunmoduleerivad ravimid võivad suurendada pahaloomuliste kasvaja tekkeriski, kuid olemasolevad andmed ei näita pahaloomuliste kasvaja suurenenud riski rituksimabi kasutamisel autoimmuunsete näidustuste korral peale selle, mis on juba seotud autoimmuunse põhihaigusega.

Abiained

Ravim sisaldab 2,3 mmol (52,6 mg) naatriumi 10 ml viaalis ja 11,5 mmol (263,2 mg) naatriumi 50 ml viaalis, mis on võrdne 2,6%-ga (10 ml viaali puhul) ja 13,2%-ga (50 ml viaali puhul) WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab 7,0 mg polüsorbaat 80 ühes 10 ml viaalis, mis vastab 0,7 mg/ml, ja 35,0 mg polüsorbaat 80 ühes 50 ml viaalis, mis vastab 0,7 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

MabThera võimalike koostoimete kohta on hetkel andmeid vähe.

KLL patsientidel ei paistnud MabThera'ga koosmanustamine mõjutavat fludarabiini või tsüklofosfamiidi farmakokineetikat. Lisaks ei olnud fludarabiinil või tsüklofosfamiidil ilmset mõju MabThera farmakokineetikale.

Reumatoidartriidiga patsientidel ei mõjuta metotreksaadi samaaegne manustamine MabThera farmakokineetikat.

Inimese hiirevastaste antikehade (HAMA) või ravimivastaste antikehade (ADA) tiitriga patsientidel võib teiste diagnostiliste või terapeutiliste monoklonaalsete antikehade kasutamisel tekkida allergia.

283 reumatoidartriidiga patsienti said MabThera'ga ravi järgselt ravi bioloogilise DMARDiga. Nendel patsientidel oli MabThera'ga ravi ajal kliiniliselt oluliste infektsioonide esinemissagedus 6,01 juhtu 100 patsiendiaasta kohta võrreldes 4,97 juhuga 100 patsiendiaasta kohta pärast ravi bioloogilise DMARDiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Kuna rituksimabi retentsiooniaeg on B-rakkude arvu langusega patsientidel pikk, peavad fertiilses eas naised ravi ajal MabThera'ga ja kuni 12 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

IgG immunoglobuliinid läbivad teadaolevalt platsentaarbarjääri.

Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud B-rakkude arvu vastündinud lastel, kelle emad on saanud ravi MabThera'ga. Rasedatega läbi viidud uuringutest ei ole saadud piisavaid ja hästi kontrollitud andmeid, kuid mõnedel raseduse ajal MabThera't kasutanud emade lastel on kirjeldatud mööduvat B-rakkude arvu vähenemist ja lümfotsütopeeniat. Sarnaseid toimeid on täheldatud loomkatsetes (vt lõik 5.3). Seetõttu tohib MabThera't rasedatele naistele manustada ainult juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimaliku ohu.

Imetamine

Väheseid andmeid rituksimabi eritumisest inimese rinnapiima näitavad, et rituksimabi kontsentratsioonid rinnapiimas on väga väikesed (imiku suhteline annus < 0,4%). Vähestel juhtudel, kui jälgiti rinnaga toidetud imikuid, kirjeldati normaalset kasvamist ja arengut kuni 2 aasta vanuseni. Neid andmeid on siiski vähe ja pikaajalised mõjud rinnaga toidetud lastele on veel teadmata, seetõttu ei ole imetamine soovitatav ravi ajal rituksimabiga ja optimaalselt 6 kuu jooksul pärast rituksimabiga ravi lõpetamist.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ilmnenud rituksimabi kahjulikke toimeid reproduktiivorganitele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

MabThera toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud, kuid farmakoloogilise toime ja seni teatatud kõrvaltoimete põhjal ei mõjuta MabThera või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfotsüüt leukeemia korral saadud andmed täiskasvanutel

Ohutusandmete kokkuvõte

MabThera üldine ohutusprofiil mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfotsüüt leukeemia korral põhineb kliinilistes uuringutes osalenud patsientidelt ja turuletulekujärgsel perioodil saadud andmetel. Need patsiendid said MabThera't monoterapiana (induktsioonravina või säilitusravina pärast induktsioonravi) või kombinatsioonis kemoterapiaga.

MabThera'ga ravi saanud patsientidel kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid infusiooniga seotud reaktsioonid, mis ilmnesid enamikel patsientidel esimese infusiooni ajal. Infusiooniga seotud sümptomite esinemissagedus väheneb oluliselt järgnevate infektsioonide puhul ning pärast MabThera kaheksa annuse manustamist on see alla 1%.

Infektsioonid (peamiselt bakteriaalsed ja viirusinfektsioonid) tekkisid kliinilise uuringute käigus ligikaudu 30...55% mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidest ja 30...50% patsientidest kroonilise lümfotsüüt leukeemia kliinilises uuringus.

Kõige sagedamini kirjeldatud või täheldatud tõsised kõrvaltoimed olid järgmised:

- Infusiooniga seotud reaktsioonid (sh tsütokiini vabanemise sündroom, tuumori lüüsi sündroom), vt lõik 4.4.
- Infektsioonid, vt lõik 4.4.
- Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed, vt lõik 4.4.

Muud kirjeldatud tõsised kõrvaltoimed on B-hepatiidi reaktivatsioon ja PML (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 3 on esitatud kokkuvõte MabThera monoterapiaga või kemoterapiaga kombineeritud ravi puhul kirjeldatud kõrvaltoimete esinemissagedustest. Esinemissagedused on defineeritud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Ainult turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed ja kõrvaltoimed, mille puhul ei olnud võimalik kindlaks määrata esinemissagedust, on loetletud tulbas „teadmata“, vt allmärkused.

Tabel 3 Kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga patsientidel, kes said MabThera monoterapiat/säilitusravi või kombineeritud ravi kemoterapiaga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	bakteriaalsed infektsioonid, viirus- infektsioonid, *bronhiit	sepsis, *pneumoonia, *palavikuga kulgev infektsioon, *herpes zoster, *hingamisteede infektsioon, seennakkused, ebaselge etioloogiaga infektsioonid, *äge bronhiit, *sinusiit, B-hepatiit ¹		tõsine viirus- infektsioon ² , <i>pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia	progresseeruv multifokaalne leuko- entsefalopaatia	Entero- viiruslik meningo- entsefaliit ^{2, 3}

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	neutropeenia, leukopeenia, +febriilne neutropeenia, +trombotsüto- peenia	aneemia, +pantsütopeenia, +granulotsüto- peenia	hüübimis- häired, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, lümf- adenopaatia		IgM taseme mööduv suurenemine seerumis ⁴	hilist tüüpi neutropeenia ⁴
Immuun- süsteemi häired	infusiooniga seotud reaktsioonid ⁵ , angioödeem	ülitundlikkus		anafülaksia	tuumori- lahustus- sündroom, tsütokiini vabanemise sündroom ⁵ , seerumtõbi	infusiooniga seotud äge pöörduv trombotsüto- peenia ⁵
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüperglükeemia, kehakaalu vähenemine, perifeersed tursed, näo turse, LDH aktiivsuse suurenemine, hüpokaltseemia				
Psühhiaatri- lised häired			depressioon, närvilisus			
Närvisüsteemi häired		paresteesia, hüpesteesia, agitatsioon, unetus, vasodilatsioon, pearinglus, ärevus	maitsehäire		perifeerne neuropaatia, nägemisnärvi paralüüs ⁶	kraniaalne neuropaatia, muude aistingute kaotus ⁶
Silma kahjustused		lakrimatsioonihäire , konjunktiviit			tugev nägemis- teravuse langus ⁶	
Kõrva ja labürindi kahjustused		kohin kõrvus, kõrvavalu				Kuulmis- kaotus ⁶
Südame häired		+müokardiinfarkt ⁵ , 7, arütmia, +kodade virvendus, tahhükardia, +südame häire	+vasaku vatsakese puudulikkus, +supra- ventrikulaarne tahhükardia, +ventrikulaarne tahhükardia, +stenokardia, +müokardi isheemia, bradükardia	rasked südame häired ^{5, 7}	südame- puudulikkus ^{5, 7}	
Vaskulaarsed häired		hüpertensioon, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon			vaskuliit (peamiselt naha), leukotsüto- klastiline vaskuliit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		bronhospasm ⁵ , respiratoorne haigus, rindkerevalu, hingeldus, köha suurenemine, nohu	astma, obliteeruv bronhioliit, kopsukahjustus, hüpoksia	inter- stitsiaalne kopsuhaigus ⁸	hingamis- puudulikkus ⁵	kopsuin- filtraadid

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Seedetrakti häired	iiveldus	oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, düsfaagia, stomatiit, kõhukinnisus, düspepsia, isutus, kurguärritus	kõhu suurenemine		seedetrakti perforatsioon ⁸	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sügelus, lööve, +alopeesia	urtikaaria, higistamine, öine higistamine, +nahakahjustus			rasked villilised naha- reaktsioonid, Stevensi- Johnsoni sündroom, toksiline epidermaal- nekroolüüs (Lyelli sündroom) ⁸	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		lihastoonuse tõus, lihasvalu, liigesvalu, seljavalu, kaelavalu, valu				
Neerude ja kuseteede häired					neeru- puudulikkus ⁵	
Üldised häired ja manustamis- koha reaktsioonid	palavik, külmavärinad, asteenia, peavalu	kasvajavalu, õhetus, halb enesetunne, külmasündroom, +väsimus, +värisemine, +hulgiorgan- puudulikkus ⁵	infusioonikoha valu			
Uuringud	IgG taseme langus					

Iga kõrvaltoime puhul on esinemissagedus saadud kõigi raskusastmete (kerged kuni rasked) reaktsioonide põhjal, välja arvatud „+“-märgiga kõrvaltoimed, mille puhul põhineb esinemissagedus ainult raskekujulistel (≥ 3 . raskusaste NCI üldiste toksilisuse kriteeriumide põhjal) reaktsioonidel. Esitatud on uuringutes täheldatud suurim esinemissagedus.

¹ sisaldab reaktivatsiooni juhtusid ja esmaseid infektsioone; esinemissagedus baseerub R-FC skeemil retsidiiveerunud/refraktaarse KLL korral

² vt ka infektsioonide lõik allpool

³ täheldatud turuletulekujärgse järelevalve käigus

⁴ vt ka hematoloogiliste kõrvaltoimete lõik allpool

⁵ vt ka infusiooniga seotud reaktsioonide lõik allpool. Harva on kirjeldatud surmaga lõppenud juhtusid

⁶ kraniaalse neuropaatia sümptomid. Ilmnesid erinevatel aegadel kuni mitme kuu jooksul pärast MabThera'ga ravi lõpetamist

⁷ neid on täheldatud peamiselt olemasoleva südamehaigusega ja/või kardiotoksilist kemoteraapiat saanud patsientidel ning need olid enamasti seotud infusiooniga seotud reaktsioonidega

⁸ hõlmab surmaga lõppenud juhtusid

Järgmisi reaktsioone on kliinilistes uuringutes kirjeldatud kui kõrvaltoimeid, kuid neid esines MabThera rühmades sarnase või väiksema esinemissagedusega kui kontrollrühmades: hematoloogiline toksilisus, neutropeeniline infektsioon, kuseteede infektsioon, tundehäire, palavik.

Infusiooniga seotud reaktsioonile viitavaid sümptomeid on kirjeldatud enam kui 50% kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest ning peamiselt esimese infusiooni ajal, tavaliselt esimese 1...2 tunni jooksul. Nendeks sümptomiteks olid põhiliselt palavik, külmatunne ja külmavärinad. Muudeks sümptomiteks olid õhetus, angioödeem, bronhospasm, oksendamine, iiveldus, urtikaaria/lööve, väsimus, peavalu, kurguärritus, nohu, sügelus, valu, tahhükardia, hüpertensioon, hüpotensioon, hingeldus, düspepsia, asteenia ja tuumori lüüsi sündroomi tunnused. Rasked infusiooniga seotud reaktsioonid (nagu bronhospasm, hüpotensioon) tekkisid kuni 12% juhtudest. Mõningatel juhtudel kirjeldatud täiendavad reaktsioonid olid müokardiinfarkt, kodade virvendus, kopsuturse ning äge

pöörduv trombotsütopeeniat. Väiksema või teadmata esinemissagedusega on kirjeldatud olemasoleva südamehaiguse (nt stenokardia või südame paispuudulikkuse) halvenemist või raskeid südame häireid (südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, kodade virvendus), kopsuturset, hulgiorganpuudulikkust, tuumori lüüsi sündroomi, tsütokiini vabanemise sündroomi, neerupuudulikkust ja hingamispuudulikkust. Infusiooniga seotud sümptomite esinemissagedus vähenes oluliselt järgnevate infusioonide puhul ning MabThera('t sisaldava) ravi kaheksanda tsükli puhul on see < 1%.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

MabThera kutsub ligikaudu 70...80% patsientidest esile B-rakkude arvu vähenemise, kuid seerumi immunoglobuliinide sisaldus langes vaid vähestel patsientidel.

Randomiseeritud uuringute MabThera't sisaldavates rühmades kirjeldati suurema esinemissagedusega piirdunud *Candida* infektsioone ja *herpes zoster*'it. Raskeid infektsioone kirjeldati ligikaudu 4% MabThera-monoteraapiat saanud patsientidest. Kuni 2 aastat kestnud MabThera säilitusravi jooksul täheldati infektsioonide üldise (sh 3. või 4. raskusastme infektsioonide) esinemissageduse suurenemist võrreldes vaatlusrühmaga. 2-aastase raviperioodi jooksul kirjeldatud infektsioonide osas kumulatiivset toksilisust ei esinenud. Lisaks on ravi ajal MabThera'ga kirjeldatud muid raskekujulisi viirusinfektsioone (nii esmaseid, reaktiveerumisi kui ägenemisi), millest mõned lõppesid surmaga. Enamik patsiente oli MabThera't saanud kombinatsioonis kemoteraapiaga või osana vereloome tüvirakkude siirdamisest. Nendeks raskekujulisteks viirusinfektsioonideks on näiteks herpesviiruste (tsütomegaloviirus, varicella zoster viirus ja herpes simplex viirus), JC viiruse (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)), enteroviiruse (meningoentsefaliit) ja C-hepatiidi viiruse poolt põhjustatud infektsioonid (vt lõik 4.4). Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud ka surmaga lõppenud PML-i juhtusid, mis tekkisid pärast haiguse progresseerumist ja korduvat ravi. Kirjeldatud on B-hepatiidi reaktivatsiooni juhtusid, mis ilmnesid enamasti MabThera't kombinatsioonis tsütotoksilise kemoteraapiaga saanud patsientidel. Retsidiveerunud/refraktaarse KLL patsientidel oli 3./4. astme B-hepatiidi (reaktivatsioon ja esmane infektsioon) esinemissagedus 2% R-FC vs. 0% FC puhul. Olemasoleva Kaposi sarkoomiga MabThera't saanud patsientidel on täheldatud Kaposi sarkoomi progresseerumist. Need juhud ilmnesid ravimi kasutamisel registreerimata näidustustel ning enamik patsiente olid HIV positiivsed.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes, kus MabThera monoteraapiat manustati 4 nädala jooksul, tekkisid vähestel patsientidel hematoloogilised kõrvaltoimed, mis olid tavaliselt kerged ja mööduvad. Rasket (3./4. raskusastme) neutropeeniat kirjeldati 4,2%, aneemiat 1,1% ja trombotsütopeeniat 1,7% patsientidest. Kuni 2 aastat kestnud MabThera säilitusravi jooksul kirjeldati leukopeeniat (5% vs. 2%, 3./4. raskusaste) ja neutropeeniat (10% vs. 4%, 3./4. raskusaste) suurema esinemissagedusega kui vaatlusrühmas. Trombotsütopeeniat esinemissagedus oli väike (< 1%, 3./4. raskusaste) ning ei erinenud ravigruppide vahel. Ravikuuri jooksul uuringutes, kus MabThera't kasutati kombinatsioonis kemoteraapiaga, oli 3./4. raskusastme leukopeenia (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%), neutropeeniat (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% eelnevalt ravimata KLL puhul) ja pantsütopeeniat (R-FC 3% vs. FC 1% eelnevalt ravimata KLL puhul) esinemissagedus tavaliselt suurem kui ainult kemoteraapia puhul. Kuid MabThera't ja kemoteraapiat saanud patsientidel täheldatud neutropeeniat suurem esinemissagedus ei olnud seotud infektsioonide ja infestatsioonide suurema esinemissagedusega võrreldes ainult kemoteraapiat saanud patsientidega. Uuringud eelnevalt ravimata ja retsidiveerunud/refraktaarse kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga patsientidel on kindlaks teinud, et kuni 25%-l R-FC ravi saanud patsientidest oli neutropeeniat pikaajaline (defineeritakse kui neutrofiilide arvu püsimist alla $1 \times 10^9/l$ 24. ja 42. päeva vahemikus pärast viimast annust) või tekkis hiljem (defineeritakse kui neutrofiilide arvu alla $1 \times 10^9/l$ hiljem kui 42 päeva pärast viimast annust patsientidel, kellel ei olnud eelnevalt pikaajalist neutropeeniat või kellel neutrofiilide arv taastus enne 42. päeva) pärast ravi MabThera pluss FC-ga. Aneemia esinemissageduse osas erinevused puudusid. Kirjeldatud on mõningaid hilist tüüpi neutropeeniat juhtusid, mis ilmnesid rohkem kui neli nädalat pärast MabThera viimast infusiooni. Kroonilise lümfotsüüt leukeemia esmavaliku ravi uuringus esines Binet C-stadiumi patsientidel rohkem kõrvaltoimeid R-FC kui FC rühmas (R-FC 83% vs. FC 71%). Retsidiveerunud/refraktaarse

KLL uuringus kirjeldati 3./4. astme trombotsütopeeniat 11% patsientidest R-FC grupis ja 9% patsientidest FC grupis.

MabThera uuringutes Waldenströmi makroglobulineemiaga patsientidel on ravi alustamise järgselt täheldatud IgM sisalduse mööduvat suurenemist seerumis, mis võib olla seotud hüperviskoossuse ja sellega kaasnevate sümptomitega. Mööduv IgM sisalduse suurenemine taandus tavaliselt vähemalt ravieelse väärtuseni 4 kuu jooksul.

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

MabThera monoterapia kliinilistes uuringutes kirjeldati kardiovaskulaarseid reaktsioone 18,8% patsientidest ning kõige sagedamini kirjeldatud reaktsioonid olid hüpotensioon ja hüpertensioon. Infusiooni ajal kirjeldati 3. või 4. raskusastme südame rütmihäireid (sh ventrikulaarset ja supraventrikulaarset tahhükardiat) ja stenokardiat. Säilitusravi ajal oli 3./4. raskusastme südame häirete esinemissagedus võrreldav MabThera ja vaatlusrühma patsientidel. Südame häireid kirjeldati tõsiste kõrvaltoimetena (sh kodade virvendus, müokardiinfarkt, vasaku vatsakese puudulikkus, müokardi isheemia) 3% MabThera'ga ravitud patsientidest võrreldes < 1%-ga vaatlusrühmas. Uuringutes, kus hinnati MabThera't kombinatsioonis kemoterapiaga, oli 3. ja 4. raskusastme südame rütmihäirete, peamiselt supraventrikulaarsete arütmiate (nagu tahhükardia ja kodade laperduse/virvenduse) esinemissagedus suurem R-CHOP rühmas (14 patsienti, 6,9%) võrreldes CHOP rühmaga (3 patsienti, 1,5%). Kõik need rütmihäired tekkisid kas MabThera infusiooni foonil või olid seotud soodustavate seisunditega, nagu palavik, infektsioon, äge müokardiinfarkt või olemasolev respiratoorne ja kardiovaskulaarne haigus. Muude 3. ja 4. raskusastme südame häirete (sh südamepuudulikkuse, müokardi haiguse ja koronaartõve ilmingute) esinemissagedus ei erinenud R-CHOP ja CHOP rühmas. KLL puhul oli 3. või 4. raskusastme südame häirete üldine esinemissagedus väike nii esmavaliku ravi uuringus (4% R-FC, 3% FC) kui ka retsidiveerunud/refraktaarse KLL uuringus (4% R-FC, 4% FC).

Respiratoorne süsteem

Kirjeldatud on interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtusid, millest mõned on lõppenud surmaga.

Närvisüsteemi häired

Raviperioodi jooksul (induktsioonravi faas sisaldas R-CHOP ravi kõige rohkem kaheksa tsükli puhul) tekkisid neljal R-CHOP ravi saanud patsiendil (2%), kellel kõigil esinesid kardiovaskulaarsed riskifaktorid, esimese ravitsükli ajal trombemboolsed tserebrovaskulaarsed tüsistused. Muude trombemboolsete tüsistuste esinemissageduse osas puudus erinevus ravirühmade vahel. Kolmel CHOP rühma patsiendil (1,5%) tekkisid aga tserebrovaskulaarsed tüsistused, mis kõik ilmsesid jälgimisperioodi jooksul. KLL puhul oli 3. või 4. raskusastme närvisüsteemi häirete üldine esinemissagedus väike nii esmavaliku ravi uuringus (4% R-FC, 4% FC) kui ka retsidiveerunud/refraktaarse KLL uuringus (3% R-FC, 3% FC).

Kirjeldatud on pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (PRES) / pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi (RPLS) juhtusid. Nähtudeks ja sümptomiteks olid nägemishäired, peavalu, krampid ja vaimse seisundi muutused koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES/RPLS diagnoosi peab kinnitama aju pildiagnostika. Kirjeldatud juhtude puhul esinesid teadaolevad riskitegurid, sealhulgas patsiendi põhihaigus, hüpertensioon, immuunsupressiivne ravi ja/või kemoterapia.

Seedetrakti häired

MabThera't mitte-Hodgkini lümfoomi raviks saanud patsientidel on täheldatud seedetrakti perforatsiooni teket, mis on mõnedel juhtudel lõppenud surmaga. Enamikel nimetatud juhtudel manustati MabThera't koos kemoterapiaga.

IgG tase

Retsidiveerunud/refraktaarse follikulaarse lümfoomi MabThera säilitusravi hindavas kliinilises uuringus oli pärast induktsioonravi IgG taseme mediaan madalam normivahemiku alumisest piirist (< 7 g/l) nii vaatlus- kui MabThera rühmas. Vaatlusrühmas suurenes IgG taseme mediaan seejärel üle normivahemiku alampiiri, kuid püsis MabThera'ga ravi jooksul muutumatuna. MabThera rühmas oli

2-aastase raviperioodi jooksul normivahemiku alumisest piirist madalama IgG tasemega patsiente 60%, vaatlusrühmas see protsent vähenes (36% kahe aasta möödudes).

MabThera'ga ravitud lastel on täheldatud hüpogammaglobulineemiat, mis mõningatel juhtudel on raskekujuline ja vajab pikaajalist immunoglobuliin-asendusravi. Pikaajalise B-rakkude arvu languse tagajärjed lastel on teadmata.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harva on kirjeldatud toksilist epidermaalset nekrolüüsi (Lyelli sündroomi) ja Stevensi-Johnsoni sündroomi, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga.

Patsientide erirühmad - MabThera monoterapia

Eakad (65-aastased ja vanemad):

Igasuguse raskusastme kõrvaltoimete ja 3./4. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane eakatel ja noorematel (alla 65-aastased) patsientidel.

Laialt levinud haigus

Ulatusliku haigusega patsientidel esines 3./4. raskusastme kõrvaltoimeid rohkem kui ulatusliku haigusega patsientidel (25,6% vs. 15,4%). Igasuguse raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli nendes kahes rühmas sarnane.

Kordusravi

Kordusravi saanud patsientide puhul kirjeldatud kõrvaltoimete esinemine oli võrreldav MabThera ravi esmakordselt saanud patsientidega (kõik raskusastmed ja 3./4. raskusastme kõrvaltoimed).

Patsientide alarühmad – MabThera kombinatsioonravi

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Eakatel ravimata või retsidiveerunud/refraktaarse KLL patsientidel oli nooremate (alla 65-aastased) patsientidega võrreldes suurem 3./4. astme vere ja lümfisüsteemi kõrvaltoimete esinemissagedus.

DLBCL/BL/BAL/BLL ravikogemus lastel

Ohutusandmete kokkuvõte

Eelnevalt ravimata kauglearenenud staadiumis CD20-positiivse DLBCL/BL/BAL/BLL-iga lastel (vanuses 6 kuud kuni alla 18 aasta) läbi viidud mitmekeskeskuselises avatud randomiseeritud uuringus manustati *Lymphome Malin B* (LMB) kemoterapiat koos MabThera'ga või ilma.

MabThera't sai kokku 309 last, kes kaasati ohutusanalüüsi populatsiooni. Lastele, kes randomiseeriti saama LMB kemoterapiat koos MabThera'ga või kes kaasati uuringu ühe haruga ossa, manustati MabThera't annuses 375 mg/m² kehapiinna kohta ja nad said kokku kuus MabThera intravenoosset infusiooni (kaks kummagi induktsioonravi kuuri ajal ja üks kummagi konsolideeriva ravi kuuri ajal LMB skeemi järgi).

MabThera ohutusprofiil eelnevalt ravimata kauglearenenud staadiumis CD20-positiivse DLBCL/BL/BAL/BLL-iga lastel (vanuses 6 kuud kuni alla 18 aasta) oli kõrvaltoimete tüübi, olemuse ja raskuse poolest üldiselt kooskõlas NHL ja KLL täiskasvanud patsientide teadaoleva ohutusprofiiliga. MabThera lisamine kemoterapiale viis teatud kõrvaltoimete, kaasa arvatud infektsioonide (sealhulgas sepsis) riski suurenemiseni võrreldes ainult kemoterapiaga.

Reumatoidartriidi ravikogemus

Ohutusandmete kokkuvõte

MabThera üldine ohutusprofiil reumatoidartriidi korral põhineb kliinilistes uuringutes osalenud patsientidelt ja müügiloa saamise järgsel perioodil saadud andmetel.

MabThera ohutusprofiil raske reumatoidartriidiga (RA) patsientidel on kokku võetud järgnevates lõikudes. Kliinilistes uuringutes sai vähemalt ühe ravikuuri üle 3100 patsiendi, keda jälgiti 6 kuu kuni enam kui 5 aasta jooksul; ligikaudu 2400 patsienti said kaks või enam ravikuuri, nendest üle 1000 said 5 või enam ravikuuri. Müügiloo saamise järgsel perioodil kogutud ohutusandmed näitavad MabThera kliinilistes uuringutes täheldatu põhjal oodatavat kõrvaltoimete profiili (vt lõik 4.4).

Patsiendid said kahenädalase intervalliga 2 x 1000 mg MabThera't lisaks metotreksaadile (10...25 mg nädalas). MabThera infusioonid järgnesid 100 mg metüülprednisolooni veeniinfusioonile; lisaks said patsiendid 15 päeva jooksul ravi suukaudse prednisolooniga.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud tabelis 4. Esinemissagedused on defineeritud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Ainult turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed ja kõrvaltoimed, mille puhul ei olnud võimalik kindlaks määrata esinemissagedust, on loetletud tulbas „teadmata“, vt allmärkused.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis loeti tingituks MabThera manustamisest, olid infusiooniga seotud reaktsioonid. Infusiooniga seotud reaktsioonide üldine esinemissagedus kliinilistes uuringutes oli 23% esimese infusiooni puhul ning see vähenes järgnevate infusioonide puhul. Tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone esines aeg-ajalt (0,5% patsientidest) ning neid täheldati peamiselt esimese ravikuuri puhul. Lisaks reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes täheldatud MabThera kõrvaltoimetele on müügiloo saamise järgsel perioodil kirjeldatud progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (PML) (vt lõik 4.4) ja seerumtõve taolist reaktsiooni.

Tabel 4 Kokkuvõtte kliinilistes uuringutes või müügiloa saamise järgsel perioodil kirjeldatud kõrvaltoimetest, mida esines MabThera't saanud reumatoidartriidiga patsientidel

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioonid	bronhiit, sinusiit, gastroenteriit, tinea pedis			progresseeruv multifokaalne leuko- entsefalopaatia, B-hepatiidi reaktiveerumine	tõsine viirus- infektsioon ^{1,2} , enteroviiruslik meningo- entsefaliit ²
Vere ja lümfisüsteemi häired		neutropeenia ³		hilist tüüpi neutropeenia ⁴	seerumtõve taoline reaktsioon	
Immuun- süsteemi häired	⁵ infusiooniga seotud reaktsioonid (hüpertensioon, iiveldus, lööve, palavik, sügelus, urtikaaria, kurguärritus, kuumahood, hüpotensioon, nohu, külmavärinad, tahhükardia, väsimus, suu- neelu valu, perifeersed tursed, erüteem)		⁵ infusiooniga seotud reaktsioonid (generalisee- runud turse, bronhospasm, vilisev hingamine, kõriturse, angio- neurootiline turse, üldine sügelus, anafülaksia, anafülaktoidne reaktsioon)			
Üldised häired ja manustamis- koha reaktsioonid						
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüper- kolesteroleemia				
Psühhiaatri- lised häired		depressioon, ärevus				
Närvisüsteemi häired	peavalu	paresteesia, migreen, pearinglus, istmiku- närvivalu				
Südame häired				stenokardia, kodade virvendus- arütmia, südame- puudulikkus, müokardiinfarkt	kodade laperdusarütmia	
Seedetrakti häired		düspepsia, kõhulahtisus, gastroöso- fageaalne refluks, suuhaavandid, ülakõhuvalu				

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		alopeesia			toksiline epidermaalne nekroolüüs (Lyelli sündroom), Stevensi- Johnsoni sündroom ⁷	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		liigesevalu / lihas-skeleti valu, osteoartriit, bursiit				
Uuringud	IgM taseme langus ⁶	IgG taseme langus ⁶				

¹ Vt ka infektsioonide lõik allpool.

² Täheldatud turuletulekujärgse järelevalve käigus

³ Esinemissageduse kategooria on saadud kliinilistes uuringutes rutiinse laboratoorse jälgimise käigus kogutud laboratoorsete väärtuste põhjal.

⁴ Esinemissageduse kategooria on saadud turuletulekujärgsete andmete põhjal.

⁵ Infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni tekkinud reaktsioonid. Vt ka infusiooniga seotud reaktsioonid allpool. Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad tekkida ülitundlikkuse ja/või toimemehhanismi tõttu.

⁶ Sisaldab rutiinse laboratoorse jälgimise käigus kogutud tähelepanekuid.

⁷ Sealhulgas surmaga lõppenud juhud.

Korduvad ravikuurid

Korduvad ravikuurid on seotud sarnase kõrvaltoimete profiiliga nagu esimene manustamine. Kõikide kõrvaltoimete esinemissagedus pärast MabThera esimest manustamist oli suurim esimesel kuuel kuul ning vähenes seejärel. See on peamiselt seletatav infusiooniga seotud reaktsioonide (kõige sagedasemad esimese ravikuuri ajal), RA ägenemise ja infektsioonidega, mida kõike esines sagedamini esimesel kuuel ravikuul.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes olid MabThera manustamise järgselt kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed infusiooniga seotud reaktsioonid (vt tabel 4). 3189 MabThera'ga ravitud patsiendi seas esines 1135-l (36%) vähemalt üks infusiooniga seotud reaktsioon, 733-l patsiendil 3189-st (23%) tekkis infusiooniga seotud reaktsioon MabThera esimese manustamise esimese infusiooni järgselt. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus vähenes järgnevate infusioonide puhul. Kliinilistes uuringutes tekkis vähem kui 1%-l (17/3189) patsientidest tõsine infusiooniga seotud reaktsioon. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud ühtegi CTC 4. raskusastme infusiooniga seotud reaktsiooni ega infusiooniga seotud reaktsioonidest tingitud surmajuhtumeid. CTC 3. raskusastme kõrvaltoimete ja ravi lõpetamist vajanud infusiooniga seotud reaktsioonide osakaal vähenes iga ravikuuriga ning oli harv alates kolmandast ravikuurist. Premedikatsioon intravenoosse glükokortikoidiga vähendas oluliselt infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedust ja raskust (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Turuletulekujärgselt on teatatud surmaga lõppenud rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest.

Uuringus, mis oli kavandatud hindama kiirema MabThera infusiooni ohutust reumatoidartriidiga patsientidel, lubati 2 tundi kestvat MabThera veeniinfusiooni manustada keskmise raskusega kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsientidele, kellel ei esinenud esimese uuritud infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast seda tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone. Uuringuga ei saanud liituda patsiendid, kellel oli varem esinenud tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone reumatoidartriidi bioloogilise ravi suhtes. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus, iseloom ja raskus olid kooskõlas varem täheldatuga. Tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone ei täheldatud.

Infektsioonid

MabThera'ga ravitud patsientidel oli kliinilistes uuringutes teatatud infektsioonide üldine esinemissagedus ligikaudu 94 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Infektsioonid olid valdavalt kerged kuni

mõõdukad ning nende näol oli tegemist peamiselt ülemiste hingamisteede infektsioonide ja kuseteede infektsioonidega. Tõsiste või intravenooset antibiootikumravi vajanud infektsioonide esinemissagedus oli ligikaudu 4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Tõsiste infektsioonide esinemissagedus ei suurenenud oluliselt MabThera korduvate ravikuuride järgselt. Kliinilistes uuringutes on alumiste hingamisteede infektsioone (sh pneumooniat) kirjeldatud sarnase esinemissagedusega MabThera'ga ravi gruppides kontrollgruppidega võrreldes.

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud tõsistest viirusinfektsioonidest reumatoidartriidiga patsientidel, kes said ravi rituksimabiga.

MabThera kasutamisel autoimmuunhaiguste raviks on kirjeldatud surmaga lõppenud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia juhtusid. See hõlmab ravimi kasutamist reumatoidartriidi ja registreeritud näidustuste väliselt teiste autoimmuunhaiguste (sh süsteemse erütematoosse luupuse [SLE] ja vaskuliidi) raviks.

MabThera't kombinatsioonis tsütotoksilise kemoterapiaga saanud mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel on kirjeldatud B-hepatiidi reaktiveerumise juhtusid (vt mitte-Hodgkini lümfoom). B-hepatiidi infektsiooni reaktiveerumist on väga harva kirjeldatud ka MabThera't saanud reumatoidartriidiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Tõsiseid südame kõrvaltoimeid kirjeldati sagedusega 1,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta MabThera'ga ravitud patsientidel ja 1,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta platseebot saanud patsientidel. Südame kõrvaltoimetega (kõikide või tõsiste) patsientide osakaal ei suurenenud korduvate ravikuuride puhul.

Närvisüsteemi kõrvaltoimed

Kirjeldatud on pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (PRES) / pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi (RPLS) juhtusid. Nähtudeks ja sümptomiteks olid nägemishäired, peavalu, krampid ja vaimse seisundi muutused koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES/RPLS diagnoosi peab kinnitama aju piltidiagnostika. Kirjeldatud juhtude puhul esinesid teadaolevad riskitegurid, sealhulgas patsiendi põhihaigus, hüpertensioon, immuunosupressiivne ravi ja/või kemoterapia.

Neutropeenia

MabThera'ga ravi puhul on täheldatud neutropeenia juhtusid, millest enamus olid mööduvad ning kerge või keskmise raskusega. Neutropeenia võib tekkida mitu kuud pärast MabThera manustamist (vt lõik 4.4).

Kliiniliste uuringute platseebokontrollitud perioodide jooksul tekkis raske neutropeenia 0,94%-l (13/1382) MabThera'ga ravitud patsientidest ning 0,27%-l (2/731) platseebot saanud patsientidest.

Turuletulekujärgselt on harva teatatud neutropeenia juhtudest, sealhulgas raskest hilise tekkega ja püsivast neutropeeniast, mida mõnedel juhtudel seostati surmaga lõppenud infektsioonidega.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harva on kirjeldatud toksilist epidermaalset nekrolüüsi (Lyelli sündroomi) ja Stevensi-Johnsoni sündroomi, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga.

Laboratoorsed kõrvalekalded

MabThera'ga ravitud reumatoidartriidi haigetel on täheldatud hüpogammaglobulineemiat (normivahemiku alumisest piirist madalamat IgG või IgM taset). IgG või IgM taseme languse järgselt ei täheldatud infektsioonide üldiselt või raskekujuliste infektsioonide esinemissageduse suurenemist (vt lõik 4.4).

MabThera'ga ravitud lastel on täheldatud hüpogammaglobulineemiat, mis mõningatel juhtudel on raskekujuline ja vajab pikaajalist immunoglobuliin-asendusravi. Pikaajalise B-rakkude arvu languse tagajärjed lastel on teadmata.

Granulomatoosse polüangiidi (GPA) ja mikroskoopilise polüangiidi (MPA) korral saadud andmed

MabThera üldine ohutusprofiil GPA/MPA-ga täiskasvanutel ja lastel põhineb kolmes kliinilises uuringus osalenud patsientidelt ja turuletulekujärgse järelevalve käigus saadud andmetel.

Remissiooni induktsioon täiskasvanutel (GPA/MPA uuring 1)

GPA/MPA uuringus 1 said 99 täiskasvanud patsienti GPA ja MPA remissiooni induktsiooniks ravi MabThera (375 mg/m² üks kord nädalas 4 nädala jooksul) ja glükokortikoididega (vt lõik 5.1).

Tabelis 5 loetletud GPA/MPA uuringust 1 saadud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on liigitatud kui „sage“ või „väga sage“, on kõik kõrvaltoimed, mille esinemissagedus MabThera grupis oli $\geq 5\%$ ja suurem kui võrdlusravimi rühmas.

Ainult turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed ja kõrvaltoimed, mille puhul ei olnud võimalik kindlaks määrata esinemissagedust, on loetletud tulbas „teadmata“, vt allmärkused.

Tabel 5 6. kuul GPA/MPA uuringus 1 kirjeldatud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus MabThera't saanud täiskasvanud patsientide seas oli $\geq 5\%$ (rituksimab n = 99) ja suurem kui võrdlusravimi grupis, või turuletulekujärgse järelevalve käigus kirjeldatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		kuseteede infektsioon, bronhiit, herpes zoster, nasofarüngiit	tõsine viirusinfektsioon ^{1,2} , enteroviiruslik meningoentsefaliit ¹
Vere ja lümfisüsteemi häired		trombotsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired		tsütokiinide vabanemise sündroom	
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüperkaleemia	
Psühhiaatrilised häired	unetus		
Närvisüsteemi häired	pearinglus, treemor		
Vaskulaarsed häired	hüpertensioon	õhetus	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	köha, hingeldus, ninaverejooks	ninakinnisus	
Seedetrakti häired	kõhulahtisus	düspepsia, kõhukinnisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		akne	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	lihasspasmid, liigesevalu, seljavalu	lihasnõrkus, lihaste ja luustiku valu, valu jäsemetes	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	perifeersed tursed		
Uuringud		hemoglobiinisalduse vähenemine	

¹ Täheldatud turuletulekujärgse järelevalve käigus.
² Vt ka infektsioonide lõik allpool.

Säilitusravi täiskasvanutel (GPA/MPA uuring 2)

GPA/MPA uuringus 2 said kokku 57 raske aktiivse GPA ja MPA-ga täiskasvanud patsienti ravi MabThera'ga remissiooni säilitamiseks (vt lõik 5.1).

Tabel 6 Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus GPA/MPA uuringus 2 (rituksimab n = 57) MabThera't saanud täiskasvanud patsientide seas oli $\geq 5\%$ ja suurem kui võrdlusravimi rühmas, või mida täheldati turuletulekujärgse järelevalve käigus

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	bronhiit	riniit	tõsine viirusinfektsioon ^{1,2} , enteroviiruslik meningoentsefaliit ¹
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		hingeldus	
Seedetrakti häired		kõhulahtisus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		püreeksia, gripitaoline haigus, perifeersed tursed	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	infusiooniga seotud reaktsioonid ³		

¹ Täheldatud turuletulekujärgse järelevalve käigus.
² Vt ka infektsioonide lõik allpool.
³ Üksikasjalik teave infusiooniga seotud reaktsioonide kohta on toodud lõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Üldine ohutusprofiil oli kooskõlas MabThera heaks kiidetud autoimmuunsete näidustuste, sealhulgas GPA ja MPA korral hästi tõestatud ohutusprofiiliga. Kokku 4%-l MabThera rühma patsientidest tekkisid kõrvaltoimed, mille tõttu oli vaja ravi lõpetada. Enamik MabThera rühmas täheldatud kõrvaltoimeid olid kerge või mõõduka raskusega. Ühelgi MabThera rühma patsiendil ei esinenud surmaga lõppenud kõrvaltoimeid.

Kõige sagedamini kirjeldatud juhtumid, mis loeti kõrvaltoimeteks, olid infusiooniga seotud reaktsioonid ja infektsioonid.

Pikaajaline järelkontroll (GPA/MPA uuring 3)

Pikaajalises ohutuse vaatlusuuringus said 97 GPA ja MPA patsienti ravi MabThera'ga (keskmiselt 8 infusiooni [vahemik 1...28]) kuni 4 aastat vastavalt raviarsti tavapraktikale ja äranägemisele. Üldine ohutusprofiil oli kooskõlas MabThera RA, GPA ja MPA korral hästi tõestatud ohutusprofiiliga ning uutest kõrvaltoimetest ei teatatud.

Lapsed

Ühe uuringurühmaga avatud uuringus osales 25 raske ägeda GPA või MPA-ga patsienti. Kogu uuringuperiood koosnes 6-kuulisest remissiooni induktsiooni faasist koos minimaalselt 18-kuulise järelkontrolliga, kokku kuni 4,5 aastat. Järelkontrolli faasi jooksul manustati MabThera't uuringuarsti äranägemisel (17 patsienti 25-st sai täiendavat ravi MabThera'ga). Lubatud oli samaaegne ravi teiste immunosuppressantidega (vt lõik 5.1).

Kõrvaltoimeteks loeti soovimatud toimed, mille esinemissagedus oli $\geq 10\%$. Nendeks olid: infektsioonid (17 patsiendil [68%] remissiooni induktsiooni faasis; 23 patsiendil [92%] kogu uuringuperioodil), infusiooniga seotud reaktsioonid (15 patsiendil [60%] remissiooni induktsiooni faasis; 17 patsiendil [68%] kogu uuringuperioodil) ja iiveldus (4 patsiendil [16%] remissiooni induktsiooni faasis; 5 patsiendil [20%] kogu uuringuperioodil).

Kogu uuringuperioodi jooksul oli MabThera ohutusprofiil kooskõlas remissiooni induktsiooni faasis kirjeldatuga.

MabThera ohutusprofiil GPA või MPA-ga lastel oli tüübilt, olemuselt ja raskuselt kooskõlas heaks kiidetud autoimmuunsetel näidustustel, sh GPA või MPA-ga täiskasvanud patsientidel täheldatud teadaoleva ohutusprofiiliga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

GPA/MPA uuringus 1 (täiskasvanute remissiooni induktsiooni uuring) defineeriti infusiooniga seotud reaktsiooni kui mis tahes kõrvaltoimet, mis tekib 24 tunni jooksul pärast infusiooni ja mis loeti uurijate poolt infusiooniga seotuks. 99 patsiendist, kes said ravi MabThera'ga, 12-l (12%) tekkis vähemalt üks infusiooniga seotud reaktsioon. Kõikide infusiooniga seotud reaktsioonide CTC raskusaste oli 1 või 2. Kõige sagedasemad infusiooniga seotud reaktsioonid olid tsütokiini vabanemise sündroom, õhetus, kurguärritus ja treemor. MabThera't manustati kombinatsioonis intravenoossete glükokortikoididega, mis võivad vähendada nende reaktsioonide esinemissagedust ja raskust.

GPA/MPA uuringus 2 (täiskasvanute säilitusravi uuring) tekkis 12%-l (7/57) MabThera rühma patsientidest vähemalt üks infusiooniga seotud reaktsioon. Infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomite esinemissagedus oli suurim esimese infusiooni ajal või pärast seda (9%) ning vähenes järgnevate infusioonide puhul (< 4%). Kõik infusiooniga seotud reaktsioonide sümptomid olid kerged või mõõdukad ning enamik neist kuulusid organsüsteemi klasside „Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired“ ning „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ alla.

Kliinilises uuringus, kus osalesid GPA või MPA-ga lapsed, täheldati infusiooniga seotud reaktsioone peamiselt esimese infusiooni puhul (8 patsiendil [32%]) ja nende esinemissagedus vähenes aja jooksul MabThera infusioonide arvu kasvades (20%-l teise infusiooni, 12%-l kolmanda infusiooni ja 8%-l neljanda infusiooni puhul). Kõige sagedasemad remissiooni induktsiooni faasis kirjeldatud infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomid olid: peavalu, lööve, rinorröa ja palavik (iga sümptomi esinemissagedus 8%). Infusiooniga seotud reaktsioonide puhul täheldatud sümptomid olid sarnased MabThera'ga ravitud GPA või MPA-ga täiskasvanud patsientidel teatatud sümptomitega. Enamik infusiooniga seotud reaktsioonidest olid 1. või 2. raskusastmega, samuti täheldati kahte mittetõsist infusiooniga seotud 3. raskusastme reaktsiooni; infusiooniga seotud 4. või 5. raskusastme reaktsioonidest ei teatatud. Ühel patsiendil tekkis üks infusiooniga seotud tõsine 2. raskusastme reaktsioon (generaliseerunud turse, mis raviga taandus) (vt lõik 4.4).

Infektsioonid

GPA/MPA uuringus 1 oli infektsioonide üldine esinemissagedus 6 kuu möödudes ligikaudu 237 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (95% CI 197...285). Infektsioonid olid enamasti kerged või keskmise raskusega ning nendeks olid peamiselt ülemiste hingamisteede infektsioonid, *herpes zoster* ja kuseteede infektsioonid. Raskete infektsioonide esinemissagedus oli ligikaudu 25 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. MabThera grupis kõige sagedamini kirjeldatud raske infektsioon oli pneumoonia esinemissagedusega 4%.

GPA/MPA uuringus 2 tekkisid infektsioonid 53%-l (30/57) MabThera rühma patsientidest. Erineva raskusastme infektsioonide esinemissagedus oli rühmade vahel sarnane. Infektsioonid olid valdavalt kerged kuni mõõdukad. Kõige sagedasemad MabThera rühmas täheldatud infektsioonid olid ülemiste hingamisteede infektsioonid, gastroenteriit, kuseteede infektsioonid ja võõtohatid. Raskete infektsioonide esinemissagedus oli mõlemas rühmas sarnane (ligikaudu 12%). MabThera rühmas kõige sagedamini kirjeldatud tõsine infektsioon oli kerge või mõõdukas bronhiit.

Raske ägeda GPA ja MPA-ga laste kliinilises uuringus olid 91% teatatud infektsioonidest mittetõsised ning 90% kerged kuni mõõdukad.

Kõige sagedamad infektsioonid kogu uuringuperioodil olid järgmised: ülemiste hingamisteede infektsioonid (48%), gripp (24%), konjunktiviit (20%), nasofarüngiit (20%), alumiste hingamisteede infektsioonid (16%), sinusiit (16%), ülemiste hingamisteede viirusinfektsioonid (16%), kõrvapõletik (12%), gastroenteriit (12%), farüngiit (12%), kuseteede infektsioon (12%). Tõsistest infektsioonidest teatati 7 patsiendil (28%) ning nendest kõige sagedasemad olid gripp (2 patsiendil [8%]) ja alumiste hingamisteede infektsioon (2 patsiendil [8%]).

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud tõsistest viirusinfektsioonidest GPA/MPA-ga patsientidel, kes said ravi rituksimabiga.

Pahaloomulised kasvaja

GPA/MPA uuringus 1 oli uuringu lõppemise kuupäeval (mil viimane patsient oli läbinud järelkontrolli perioodi) MabThera'ga ravitud GPA ja MPA patsientide seas pahaloomuliste kasvaja esinemissagedus 2,00 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Standardiseeritud esinemissageduste suhte põhjal tundub pahaloomuliste kasvaja esinemissagedus olevat sarnane neutrofiilide tsütoplasma vastaste antikehadega (ANCA) seotud vaskuliidiga patsientidel eelnevalt kirjeldatuga.

Laste kliinilises uuringus ei teatatud pahaloomulistest kasvajatest kuni 54-kuulise järelkontrolli perioodi jooksul.

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

GPA/MPA uuringus 1 oli südame häirete esinemissagedus 6 kuu möödudes ligikaudu 273 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (95% CI 149...470). Raskete südame häirete esinemissagedus oli 2,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (95% CI 3...15). Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid tahhükardia (4%) ja kodade virvendusarütmia (3%) (vt lõik 4.4).

Närvisüsteemi kõrvaltoimed

Autoimmuunhaiguste puhul on kirjeldatud pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (PRES) / pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi (RPLS) juhtusid. Nähtudeks ja sümptomiteks olid nägemishäired, peavalu, krambid ja vaimse seisundi muutused koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES/RPLS diagnoosi peab kinnitama aju piltdiagnostika. Kirjeldatud juhtude puhul esinesid teadaolevad riskitegurid, sealhulgas patsiendi põhihaigus, hüpertensioon, immuunosupressiivne ravi ja/või kemoteraapia.

B-hepatiidi reaktiveerumine

Turuletulekujärgselt MabThera't saanud granulomatoosse polüangiidi ja mikroskoopilise polüangiidiga patsientide seas on kirjeldatud väikesel arvul B-hepatiidi reaktiveerumise juhtusid, millest mõned on lõppenud surmaga.

Hüpogammaglobulineemia

MabThera'ga ravitud GPA ja MPA-ga täiskasvanud patsientidel ja lastel on täheldatud hüpogammaglobulineemiat (IgA, IgG või IgM normivahemikust madalamat taset).

GPA/MPA uuringus 1 täheldati 6 kuu möödudes MabThera grupis 27%-l, 58%-l ja 51%-l uuringueelselt normaalse immunoglobuliinide tasemega patsientidest vastavalt IgA, IgG või IgM madalat taset võrreldes väärtustega 25%, 50% ja 46% tsüklofosfamiidi grupis. Madala IgA, IgG või IgM taseme korral ei suurenenud infektsioonide üldine esinemissagedus ega raskete infektsioonide esinemissagedus.

GPA/MPA uuringus 2 ei täheldatud kogu uuringu jooksul kliiniliselt olulisi erinevusi kahe ravirühma vahel või immunoglobuliinide üldise taseme, IgG, IgM või IgA taseme langust.

Laste kliinilises uuringus tekkis kogu uuringuperioodi jooksul hüpogammaglobulineemia 3 patsiendil 25-st (12%), 18 patsiendil (72%) esines pikaajaliselt (määratleti kui normivahemiku alampiirist madalamat Ig taset vähemalt 4 kuu vältel) madal IgG tase (kellest 15 patsiendil esines pikaajaliselt ka madal IgM tase). Kolm patsienti said ravi intravenoosse immunoglobuliiniga (i.v. Ig). Piiratud andmete põhjal ei saa teha kindlaid järeldusi selle kohta, kas pikaajaliselt madal IgG ja IgM tase viis raskete infektsioonide suurenenud tekkeriskini nendel patsientidel. Pikaajalise B-rakkude arvu languse tagajärjed lastel on teadmata.

Neutropeenia

GPA/MPA uuringus 1 tekkis CTC 3. või suurema raskusastme neutropeenia 24%-l patsientidest MabThera grupis (üks ravikuur) ja 23%-l tsüklofosfamiidi grupis. Neutropeeniat ei seostatud raskete infektsioonide esinemissageduse täheldatud tõusuga MabThera'ga ravitud patsientide seas.

GPA/MPA uuringus 2 oli erineva raskusastme neutropeenia esinemissagedus MabThera'ga ravitud patsientide seas 0% ja asatiopriiniga ravitud patsientide seas 5%.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harva on kirjeldatud toksilist epidermaalset nekrolüüsi (Lyelli sündroomi) ja Stevensi-Johnsoni sündroomi, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga.

Pemphigus vulgaris'e ravikogemus

MabThera üldine ohutuspofiil *pemphigus vulgaris'e* korral põhineb kahes kliinilises uuringus osalenud patsientidelt ja turuletulekujärgse järelvalve käigus saadud andmetel.

Ohutusandmete kokkuvõte PV uuringus 1 (uuring ML22196) ja PV uuringus 2 (uuring WA29330)

MabThera ohutusprofiili selle kasutamisel kombinatsioonis lühiajalise väikeses annuses glükokortikoidraviga *pemphigus vulgaris'e* raviks on uuritud III faasi randomiseeritud kontrollitud mitmekeskuselises avatud uuringus *pemphigus'e*ga patsientidel, kelle hulka kuulusid 38 MabThera rühma randomiseeritud *pemphigus vulgaris'e*ga (PV) patsienti (PV uuring 1). MabThera rühma randomiseeritud patsiendid said esimese 1000 mg intravenoosse infusiooni 1. uuringupäeval ja teise 1000 mg intravenoosse infusiooni 15. uuringupäeval. 500 mg intravenoossed säilitusannused manustati 12. ja 18. kuul. Retsidiivi korral võisid patsiendid saada 1000 mg i.v. (vt lõik 5.1).

PV uuringus 2, mis oli randomiseeritud topeltpime topeltimiteeritud aktiivse võrdlusravimiga mitmekeskuseline uuring, kus hinnati MabThera efektiivsust ja ohutust võrreldes mükofenolaatmofetiiliga (MMF) suukaudsete kortikosteroididega ravi vajava mõõduka kuni raske PV-ga patsientidel, said 67 PV patsienti ravi MabThera'ga (esimene 1000 mg i.v. 1. uuringupäeval ja teine 1000 mg i.v. 15. uuringupäeval, mida korrati 24. ja 26. nädalal) kuni 52 nädala jooksul (vt lõik 5.1).

MabThera ohutusprofiil PV korral oli kooskõlas teiste heaks kiidetud autoimmuunsete näidustuste puhul kindlaks tehtud ohutusprofiiliga.

PV uuringutes 1 ja 2 või turuletulekujärgse järelvalve kestel esinenud kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 7 on toodud PV uuringutes 1 ja 2 täheldatud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on liigitatud kui „sage“ või „väga sage“. PV uuringus 1 määratleti kõrvaltoimetena kõrvaltoimeid, mille esinemissagedus MabThera'ga ravitud PV patsientide seas oli $\geq 5\%$ MabThera'ga ravi rühma ja prednisooni standardannuse rühma vahelise esinemissageduse absoluutse erinevusega $\geq 2\%$ kuni 24. kuuni. Uuringus 1 ei katkestanud ükski patsient ravi kõrvaltoimete tõttu. PV uuringus 2 määratleti kõrvaltoimetena kõrvaltoimeid, mille esinemissagedus MabThera rühmas oli $\geq 5\%$ ja mis hinnati raviga seotuks.

Ainult turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed ja kõrvaltoimed, mille puhul ei olnud võimalik kindlaks määrata esinemissagedust, on loetletud tulbas „teadmata“, vt allmärkused.

Tabel 7 PV uuringus 1 (kuni 24. kuuni) ja PV uuringus 2 (kuni 52. nädalani) MabThera'ga ravi saanud *pemphigus vulgaris*'ega patsientidel või turuletulekujärgse järelevalve käigus täheldatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	ülemiste hingamisteede infektsioon	herpesviirusinfektsioon, <i>herpes zoster</i> , suu herpes, konjunktiviit, nasofarüngiit, suuõõne kandidiaas, kuseteede infektsioon	tõsine viirusinfektsioon ^{1,2} , enteroviiruslik meningoentsefaliit ¹
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		naha papilloom	
Psühhiaatrilised häired	püsiv depressiivne häire	depressioon, ärrituvus	
Närvisüsteemi häired	peavalu	pearinglus	
Südame häired		tahhükardia	
Seedetrakti häired		ülakõhuvalu	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	alopeetsia	sügelus, urtikaaria, nahakahjustus	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		lihaste ja luustiku valu, liigesevalu, seljavalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus, jõuetus, püreeksia	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	infusiooniga seotud reaktsioonid ³		
¹ Täheldatud turuletulekujärgse järelevalve käigus. ² Vt ka infektsioonide lõik allpool. ³ Infusiooniga seotud reaktsioonid PV uuringus 1 hõlmasid sümptomeid, mis koguti järgmisel plaanilisel visiidil pärast igat infusiooni, ning kõrvaltoimeid, mis tekkisid infusiooni päeval või infusioonile järgneval päeval. Kõige sagedasemad infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomid/eelistatud terminid PV uuringus 1 olid peavalud, külmavärinad, kõrge vererõhk, iiveldus, jõuetus ja valu. Kõige sagedasemad infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomid/eelistatud terminid PV uuringus 2 olid düspnoe, erüteem, hüperhidroos, õhetus/kuumahood, hüpotensioon/madal vererõhk ja lööve/sügelev lööve.			

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

PV uuringus 1 esines infusiooniga seotud reaktsioone sageli (58%). Peaaegu kõik infusiooniga seotud reaktsioonid olid kerged kuni mõõdukad. Patsientide protsent, kellel tekkis infusiooniga seotud reaktsioon, oli esimese, teise, kolmanda ja neljanda infusiooni järgselt vastavalt 29% (11 patsienti), 40% (15 patsienti), 13% (5 patsienti) ja 10% (4 patsienti). Ühelgi patsiendil ei katkestatud ravi infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu. Infusiooniga seotud reaktsioonide sümptomid olid tüübilt ja raskuselt sarnased RA ja GPA/MPA patsientidel täheldatuga.

PV uuringus 2 esines infusiooniga seotud reaktsioone peamiselt esimese infusiooni ajal ja nende esinemissagedus vähenes järgnevate infusioonide puhul: 17,9%, 4,5%, 3% ja 3% vastavalt esimese, teise, kolmanda ja neljanda infusiooni puhul. 11 patsiendil 15-st tekkis vähemalt üks infusiooniga seotud reaktsioon, mille raskusaste oli 1 või 2. 4 patsiendil 15-st teatati ≥ 3 . raskusastme infusiooniga seotud reaktsioonidest, mis viisid MabThera'ga ravi lõpetamiseni: kolmel patsiendil neljast tekkis tõsine (eluohtlik) reaktsioon. Tõsised infusiooniga seotud reaktsioonid tekkisid esimese (2 patsienti) või teise (1 patsient) infusiooni ajal ning taandusid sümptomaatilise raviga.

Infektsioonid

PV uuringus 1 tekkisid raviga seotud infektsioonid MabThera rühmas 14 patsiendil (37%) ja prednisooni standardannuse rühmas 15 patsiendil (42%). MabThera rühmas olid kõige sagedasemad infektsioonid *herpes simplex* ja *zoster* infektsioonid, bronhiit, kuseteede infektsioon, seeninfektsioon ja konjunktiviit. Kolmel MabThera rühma patsiendil (8%) esines kokku 5 rasket infektsiooni (*Pneumocystis jirovecii* pneumoonia, infitseerunud tromboos, lülivahekettapõletik, kopsuinfektsioon, stafülokokk-sepsis); prednisooloni standardannuse rühmas tekkis raske infektsioon (*Pneumocystis jirovecii* pneumoonia) ühel patsiendil (3%).

PV uuringus 2 tekkisid infektsioonid 42-l MabThera rühma patsiendil (62,7%). MabThera rühmas kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüngiit, suuõõne kandidiaas ja kuseteede infektsioon. Tõsised infektsioonid tekkisid kuuel MabThera rühma patsiendil (9%).

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud tõsistest viirusinfektsioonidest PV-ga patsientidel, kes said ravi rituksimabiga.

Laboratoorsed kõrvalreaktsioonid

PV uuringus 2 tekkis MabThera rühmas lümfotsüütide arvu mööduv vähenemine, mis oli tingitud perifeersete T-rakkude populatsioonide vähenemisest, samuti täheldati infusiooni järgselt väga sageli fosforisalduse mööduvat vähenemist. Need arvati olevat tingitud premedikatsioonina manustatud metüülprednisooloni intravenoossest infusioonist.

PV uuringus 2 täheldati sageli madalat IgG taset ja väga sageli madalat IgM taset; samas ei leidnud tõestust tõsiste infektsioonide riski suurenemine pärast madala IgG või IgM taseme teket.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

MabThera intravenoosse ravimvormi soovitatud annusest suuremate annuste kliinilistes uuringutes kasutamise kogemus on vähenenud. Inimestel seni testitud MabThera suurim intravenoosne annus on 5000 mg (2250 mg/m²), mida testiti annuse suurendamise uuringus kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga patsientidel. Täiendavaid ohusignaale ei tuvastatud.

Üleannustamise korral tuleb infusioon kohe katkestada ja patsienti hoolikalt jälgida.

Müügiloa saamise järgselt on kirjeldatud viit MabThera üleannustamise juhtu. Kolme juhuga kõrvaltoimeid ei kaasnenud. Kaks kirjeldatud kõrvaltoimet olid gripitaolised sümptomid rituksimabi 1,8 g annuse manustamisel ja surmaga lõppenud hingamispuudulikkus rituksimabi 2 g annuse puhul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakavastajad, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FA01

Toimemehhanism

Ritüksimab seondub spetsiifiliselt transmembraanse antigeeniga. See glükosüleerimata fosfoproteiin, mida nimetatakse CD20-ks, paikneb pre-B-lümfotsüütidel ja küpsetel B-lümfotsüütidel. See antigeen on ekspresseeritud enam kui 95%-l kõikidest B-rakulistest mitte-Hodgkini lümfoomidest.

CD20 on leitud nii normaalsetel kui pahaloomulistel B-rakkudel, kuid mitte kunagi vere tüvirakkudel, pro-B-lümfotsüütidel, normaalsetel vererakkudel või normaalsete kudede rakkudel. Antigeen ei internaliseeru (ei lähe rakku sisse) ega kao raku pinnalt antikehaga seondumisel. CD20 ei ringle vereplasmas vaba antigeenina ja seetõttu ei konkureeri antikehade seondumiskohtadele.

Rituksimabi Fab domeen seondub CD20 antigeeniga B-lümfotsüütidel ja Fc domeen võib mõjutada immuunreaktsioone, mis vahendavad B-rakkude lüüsimist. Efektor-vahendatud raku lüüsi võimalikeks mehhanismideks on komplemendist sõltuv tsütotoksiline reaktsioon, mis on tingitud C1q seondumisest, ja antikehadest sõltuv tsütotoksiline reaktsioon, mis on vahendatud ühe või enama granulotsüütide, makrofaagide ja killer-rakkude pinnal paikneva Fcγ retseptori poolt. Samuti on näidatud, et rituksimabi seondumine B-lümfotsüütide pinnal asuvale CD20 antigeenile põhjustab raku surma apoptoosi teel.

Farmakodünaamilised toimed

MabThera esimese annuse manustamise järgselt langes perifeersete B-rakkude arv alla normi. Pahaloomuliste hematoloogiliste kasvaja tõttu ravitud patsientidel hakkas B-rakkude arv taastuma 6 ravikuu jooksul ning üldjuhul normaliseerus 12 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist, kuigi mõnel patsiendil võib selleks kuluda kauem aega (kuni mediaanselt 23-kuulise taastumisaajani pärast induktsioonravi). Reumatoidartriidiga patsientidel täheldati pärast kahte 14-päevase intervalliga manustatud MabThera 1000 mg infusiooni perifeerse vere B-rakkude arvu kohest langust. Perifeerse vere B-rakkude arv hakkab suurenema alates 24. nädalast ja enamikel patsientidel täheldatakse normaliseerumist 40. nädalaks sõltumata sellest, kas MabThera't manustati monoterapijana või kombinatsioonis metotreksaadiga. Väikesel osal patsientidest tekkis pikaajaline perifeersete B-rakkude arvu vähenemine, mis kestis 2 või enam aastat pärast MabThera viimase annuse manustamist. GPA või MPA patsientidel vähenes pärast kahte üks kord nädalas saadud rituksimabi infusiooni annuses 375 mg/m² perifeerse vere B-rakkude arv tasemeni < 10 rakku/mikrol ja püsis enamikel patsientidel sellel tasemel kuni 6. kuuni. Enamikel patsientidel (81%) ilmnisid 12. kuuks B-rakkude arvu taastumise nähud (B-rakkude arv > 10 rakku/mikrol), 18. kuul täheldati seda 87%-l patsientidest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliiniline efektiivsus ja ohutus mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfotsütleukeemia puhul

Follikulaarne lümfoom

Monoterapia

Esmakordne ravi, 4 annust manustatuna üks annus üks kord nädalas
Peamises kliinilises uuringus said retsidiiveerunud või ravile raskesti alluva madala diferentseerumisastmega või follikulaarse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga 166 patsienti 375 mg/m² MabThera't veeniinfusioonina üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Ravieesmärgil MabThera't saanud rahvastikurühmas oli üldine reageerimine ravile 48% (CI_{95%} 41%...56%) - 6% täielik ravivastus ja 42% osaline ravivastus. Ennetav aja mediaan haiguse progresseerumiseni ravile alluvatel patsientidel oli 13 kuud. Eirühmade analüüsis oli üldine ravile reageerimine suurem patsientidel IWF histoloogiliste alatüüpidega B, C ja D võrreldes IWF alatüübiga A (58% vs. 12%), samuti patsientidel, kelle suurim haiguskolle oli < 5 cm võrreldes suurima läbimõõduga > 7 cm (53% vs. 38%) ning patsientidel keemiaravile tundliku retsidiiviga keemiaravile resistentse retsidiiviga võrreldes (defineeriti kui retsidiivi kestust < 3 kuu) (50% vs. 22%). Üldine ravile reageerimine eelneva autoloogse luuüdi siirdamisega patsientidel oli 78% võrreldes 43%-ga autoloogse luuüdi siirdamiseta patsientidega. Sugu, vanus, lümfoomi raskusaste, esmane diagnoos, haiguse leviku ulatus, LDH normaalne või kõrgenenud sisaldus seerumis ja lümfoomi olemasolu ekstranodaalsetes elundites ei omanud statistiliselt olulist mõju (Fisheri täpsustest) MabThera toimele. Statistiliselt olulist korrelatsiooni täheldati luuüdi haaratuse ja ravimi toime vahel. Luuüdi haaratusega patsientidest reageeris ravimile 40% ja luuüdi haaratuseta patsientidest 59% (p=0,0186). Neid uuringutulemusi ei toetanud astmeline logistilise regressiooni analüüs, mille järgi olid prognoostilisteks näitajateks

järgnevad faktorid: histoloogiline tüüp, bcl-2 positiivsus ravi alustamisel, resistentsus varasemale keemiaravile ja ulatusliku levikuga haigus.

Esmakordne ravi, 8 annust manustatuna üks annus üks kord nädalas

Ühe uuringurühmaga mitmekeskuselisest uuringust võtsid osa 37 taastekkinud või keemiaravile resistentse, madala diferentseerumisastmega või follikulaarse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga patsienti. Manustati kokku 8 MabThera 375 mg/m² annust veenisisesse infusioonina üks kord nädalas. Üldine ravile reageerimine oli 57% (95% usaldusvahemik (CI); 41%...73%; CR 14%, PR 43%).

Ennetav aja mediaan haiguse progresseerumiseni ravile alluvatel patsientidel oli 19,4 kuud (vahemikus 5,3...38,9 kuud).

Esmakordne ravi, ulatuslik haigus, 4 annust manustatuna üks annus üks kord nädalas

Kolme uuringu ühendatud andmete põhjal said 39 taastekkinud või keemiaravile resistentse, ulatusliku haiguse (üksik lesioon ≥ 10 cm), madala diferentseerumisastmega või follikulaarse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga patsienti 4 MabThera 375 mg/m² annust veenisisesse infusioonina üks kord nädalas. Üldine ravile reageerimine oli 36% (CI_{95%} 21%...51%; CR 3%, PR 33%). Ennetav aja mediaan haiguse progresseerumiseni ravile alluvatel patsientidel oli 9,6 kuud (vahemikus 4,5...26,8 kuud).

Kordusravi, 4 annust manustatuna üks annus üks kord nädalas

Ühe uuringurühmaga mitmekeskuselisest uuringust võttis osa 58 patsienti, kellel esines taastekkinud või keemiaravile resistentne madala diferentseerumisastmega või follikulaarne B-rakuline mitte-Hodgkini lümfoom ning kelle eelnev ravi MabThera'ga oli olnud tulemuslik. Patsiendid said kordusravina 4 nädala jooksul 375 mg/m² MabThera't veeniinfusioonina üks kord nädalas. Kolm patsienti olid enne uuringu alustamist saanud juba 2 MabThera ravikuuri ja seega said uuringu käigus kolmanda MabThera ravikuuri. Kaks patsienti said ravi ajal kaks kordusravi kuuri. 60 kordusravi puhul oli üldine ravile reageerimine 38% (CI_{95%} 26%...51%; 10% CR, 28% PR) ja ennetav aja mediaan haiguse progresseerumiseni vastavatel patsientidel oli 17,8 kuud (vahemikus 5,4...26,6). See on hästi võrreldav MabThera esmakordse ravi järgselt saavutatud keskmise ajaga haiguse progresseerumiseni (12,4 kuud).

Esmakordne ravi, kombinatsioon kemoteeraapiaga

Avatud randomiseeritud uuringus osales kokku 322 varem ravi mittesaanud follikulaarse lümfoomiga patsienti, kes randomiseeriti saama CVP-kemoteeraapiat (tsüklofosfamiid 750 mg/m², vinkristiin 1,4 mg/m² kuni maksimaalselt 2 mg 1. päeval ja prednisoloon 40 mg/m² ööpäevas 1. kuni 5. päeval), 8 tsükli iga 3 nädala järel või MabThera't 375 mg/m² kombinatsioonis CVPga (R-CVP). MabThera't manustati iga ravitsükli esimesel päeval. Ravi sai ja efektiivsuse suhtes analüüsiti kokku 321 patsienti (162 R-CVP, 159 CVP). Patsientide järelkontrolli mediaan oli 53 kuud. R-CVP oli oluliselt parem CVP ravist esmase tulemusnäitaja osas, milleks oli aeg ravivastuse kadumiseni (27 kuud vs. 6,6 kuud, $p < 0,0001$, logaritmiline astaktest). Ravile allunud tuumoriga (CR, CRu, PR) patsientide osakaal oli oluliselt suurem ($p < 0,0001$ hii-ruut-test) R-CVP grupis (80,9%) kui CVP grupis (57,2%). R-CVP ravi pikendas CVP-ga võrreldes oluliselt haiguse progresseerumise või surmani kulunud aega, mis oli vastavalt 33,6 kuud ja 14,7 kuud ($p < 0,0001$, logaritmiline astaktest). Ravivastuse kestuse mediaan R-CVP grupis oli 37,7 kuud ja CVP grupis 13,5 kuud ($p < 0,0001$, logaritmiline astaktest).

Ravigruppide vaheline erinevus üldise elulemuse osas oli kliiniliselt oluline ($p=0,029$, keskuse järgi stratifitseeritud logaritmiline astaktest): 53 kuu möödudes oli elulemus R-CVP grupis 80,9% ja CVP grupis 71,1%.

Tulemused kolmest muust randomiseeritud uuringust, kus MabThera't kasutati kombinatsioonis muu kemoteeraapia skeemiga kui CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferoon- α), on samuti näidanud ravivastuse sageduse, ajast sõltuvate parameetrite ja ka üldise elulemuse olulist paranemist. Kõigi nelja uuringu tähtsaimad tulemused on kokku võetud tabelis 8.

Tabel 8 Kokkuvõte tähtsaimatest tulemustest, mis saadi neljast III faasi randomiseeritud uuringust, mis hindasid MabThera efektiivsust koos erinevate kemoteraapia skeemidega follikulaarse lümfoomi ravis

Uuring	Ravi, n	Järelkontrolli kestuse mediaan, kuud	Üldine ravivastuse sagedus, %	Täielik ravivastus, %	TTF/PFS/EFS mediaan, kuud	OS sagedused, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	TTP mediaan: 14,7 33,6 P<0,0001	53 kuud 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	TTF mediaan: 2,6 aastat Saavutamata p < 0,001	18 kuud 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	PFS mediaan: 28,8 Saavutamata p < 0,0001	48 kuud 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	EFS mediaan: 36 Saavutamata p < 0,0001	42 kuud 84 91 p = 0,029

EFS – Haigusvaba elulemus

TTP – Aeg haiguse progresseerumise või surmani

PFS – Progressioonivaba elulemus

TTF – Aeg ravi efektiivsuse kadumiseni

OS sagedused – elulemuse näitajad analüüside ajal

Säilitusravi

Eelnevalt ravimata follikulaarne lümfoom

Prospektiivses, avatud, rahvusvahelises, mitmekeskuselises III faasi uuringus said 1193 eelnevalt ravimata kaugelearenenud follikulaarse lümfoomiga patsienti induktsioonravi skeemi R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) või R-FCM (n=44) vastavalt uurijate valikule. Kokku 1078 patsienti reageeris induktsioonravile, kellest 1018 randomiseeriti MabThera säilitusravi gruppi (n=505) või vaatlusgruppi (n=513). Kahe ravigrupi esialgsed tunnused ja haiguse staatus olid tasakaalus. MabThera säilitusravi koosnes ühest MabThera infusioonist 375 mg/m² kehapiinna kohta iga 2 kuu järel kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt kahe aasta jooksul.

Eelnevalt määratletud esmane analüüs viidi läbi mediaanselt 25-kuulise vaatlusperioodina alates randomiseerimisest. MabThera säilitusravi tulemusena saavutati esmase tulemusnäitaja – uurija poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse (PFS) – kliiniliselt ja statistiliselt oluline paranemine võrreldes eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomiga patsientide vaatlusgrupiga (tabel 9).

MabThera säilitusravist saadavat olulist kasu täheldati esmasel analüüsil ka teiste tulemusnäitajate osas, milleks olid haigusvaba elulemus (EFS), aeg järgmise lümfoomiravini (TNLT), aeg järgmise kemoteraapiani (TNCT) ja üldine ravivastuse määr (ORR) (tabel 9).

Uuringus osalenud patsientide pikendatud järelkontrolli andmed (järelkontrolli mediaan 9 aastat) kinnitasid MabThera säilitusravi pikaajalist kasu PFS, EFS, TNLT ja TNCT puhul (tabel 9).

Tabel 9 Ülevaade efektiivsuse tulemustest MabThera säilitus- vs. vaatlusperioodi kohta protokolliga määratud esmasanalüüsil ja pärast mediaanselt 9-aastast järelkontrolli (lõplik analüüs)

	Esmane analüüs (mediaan FU: 25 kuud)		Lõplik analüüs (mediaan FU: 9,0 aastat)	
	Vaatlus N=513	MabThera N=505	Vaatlus N=513	MabThera N=505
Esmane efektiivsus				
Progressioonivaba elulemus (mediaan)	NR	NR	4,06 aastat	10,49 aastat
log-rank p-väärtus	<0,0001		<0,0001	
riskitiheduste suhe (95% CI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
riski vähenemine	50%		39%	
Teisene efektiivsus				
Üldine elulemus (mediaan)	NR	NR	NR	NR
log-rank p-väärtus	0,7246		0,7948	
riskitiheduste suhe (95% CI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
riski vähenemine	11%		-6%	
Sündmusvaba elulemus (mediaan)	38 kuud	NR	4,04 aastat	9,25 aastat
log-rank p-väärtus	<0,0001		<0,0001	
riskitiheduste suhe (95% CI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
riski vähendamine	46%		36%	
TNLT (mediaan)	NR	NR	6,11 aastat	NR
log-rank p-väärtus	0,0003		<0,0001	
riski suhe (95% CI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
riski vähenemine	39%		34%	
TNCT (median)	NR	NR	9,32 aastat	NR
log-rank p-väärtus	0,0011		0,0004	
riskitiheduste suhe (95% CI)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
riski vähenemine	40%		39%	
Üldine ravivastus *	55%	74%	61%	79%
hii-ruudu p väärtus	<0,0001		<0,0001	
koefitsient (95% CI)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Täielik ravivastus (CR/CRu)*	48%	67%	53%	72%
hii-ruudu p väärtus	<0,0001		<0,0001	
Šansside suhe (95% CI)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* säilitusravi / vaatluse lõpus; lõplikud analüüsitulemused, mis põhinevad mediaanselt 73-kuulisel järelkontrollil. FU: järelkontroll; NR: ei saavutatud katkestamise ajal, TNCT: aeg järgmise keemiaravini; TNLT: aeg järgmise lümfoomivastase ravini.

MabThera säilitusravi andis püsivat kasu kõikides eelnevalt kindlaksmääratud uuritud alagruppides: sugu (mees, naine), vanus (< 60 aastat, ≥ 60 aastat), FLIPI skoor (≤ 1, 2 või ≥ 3), induktsioonravi (R-CHOP, R-CVP või R-FCM) ning hoolimata induktsioonravi tulemusena saavutatud ravivastuse kvaliteedist (täielik, ebakindel täielik või osaline ravivastus). Säilitusravi tõhusust uurivad analüüsid näitasid vähem väljendunud toimet eakatel patsientidel (> 70 eluaasta), samas oli nende patsientide arv väike.

Retsidiveerunud/refraktaarne follikulaarne lümfoom

Prospektiivses, avatud, rahvusvahelises, mitmekeskuselises III faasi uuringus randomiseeriti 465 retsidiveerunud/ravile resistentse follikulaarse lümfoomiga patsienti esimeses etapis saama induktsioonravi skeemi CHOP (tsüklofosfamiid, doksorubiitsiin, vinkristiin, predisoaloon; n=231) või MabThera pluss CHOP (R-CHOP, n=234). Kahe ravigrupi esialgsed tunnused ja haiguse staatus olid tasakaalus. Kokku 334 induktsioonravi järgselt täieliku või osalise remissiooni saavutanud patsienti randomiseeriti teises etapis MabThera säilitusravi gruppi (n=167) või vaatlusgruppi (n=167). MabThera säilitusravi koosnes ühest MabThera infusioonist annuses 375 mg/m² kehapiinna kohta iga 3 kuu järel kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt kaks aastat.

Lõplik efektiivsuse analüüs hõlmas kõiki patsiente, kes olid randomiseeritud mõlemasse uuringuossa. Pärast mediaanselt 31-kuulist vaatlusperioodi oli induktsioonifaasi randomiseeritud patsientidel R-CHOP oluliselt parandanud retsidiveerunud/ravile resistentse follikulaarse lümfoomi ravitulemust võrreldes CHOP-iga (vt tabel 10).

Tabel 10 Induktsioonifaas: ülevaade efektiivsuse tulemustest CHOP vs. R-CHOP (vaatlusperioodi mediaan 31 kuud)

	CHOP	R-CHOP	p-väärtus	Riski vähenemine ¹⁾
Esmane efektiivsus				
ORR ²⁾	74%	87%	0,0003	NA
CR ²⁾	16%	29%	0,0005	NA
PR ²⁾	58%	58%	0,9449	NA

¹⁾ Tulemused kalkuleeritud riskisuhete järgi

²⁾ Uurija poolt hinnatud viimane tuumori ravivastus. „Esmane“ statistiline test „ravivastuse“ hindamiseks oli trenditest CR versus PR versus ravivastuse puudumine ($p < 0,0001$)

Lühendid: NA - puudub; ORR: üldine ravivastuse sagedus; CR: täielik ravivastus; PR: osaline ravivastus

Uuringu säilitusfaasi randomiseeritud patsientidel oli vaatlusperioodi kestuse mediaan 28 kuud alates randomiseerimisest. Säilitusravi MabThera'ga viis esmase tulemusnäitaja (PFS: aeg säilitusfaasi randomiseerimisest kuni retsidiivi, haiguse progresseerumise või surmani) kliiniliselt ja statistiliselt olulise paranemiseni võrreldes ainult vaatlusega ($p < 0,0001$ logaritmiline astaktest). PFS mediaan oli 42,2 kuud MabThera säilitusravi grupis ja 14,3 kuud vaatlusgrupis. Kasutades Coxi regressioonianalüüsi, vähenes haiguse progresseerumise või surma risk 61% MabThera säilitusravi puhul võrreldes vaatlusega (95% CI; 45%...72%). Kaplan-Meieri järgi hinnatud progressioonivaba elulemus 12. kuul oli 78% MabThera säilitusgrupis vs. 57% vaatlusgrupis. Üldise elulemuse analüüs kinnitas MabThera säilitusravi olulist paremust vaatluse ees ($p=0,0039$ logaritmiline astaktest). MabThera säilitusravi vähendas surma riski 56% (95% CI; 22%...75%).

Tabel 11 Säilitusfaas: ülevaade efektiivsuse tulemustest MabThera vs. vaatlus (28-kuuline vaatlusperioodi mediaan)

Efektiivsuse näitaja	Kaplan-Meieri järgi hinnatud aja mediaan juhu tekkeni (kuud)			Riski vähenemine
	Vaatlus (N = 167)	MabThera (N=167)	Log-astaktest p väärtus	
Progressioonivaba elulemus (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61%
Üldine elulemus	NR	NR	0,0039	56%
Aeg uue lümfoomiravi alustamiseni	20,1	38,8	<0,0001	50%
Haigusvaba elulemus ^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Alagrupi analüüs PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
CR	14,3	52,8	0,0008	64%
PR	14,3	37,8	<0,0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56%

NR: saavutamata; ^a: kehtib ainult täieliku ravivastuse saavutanud patsientide kohta

MabThera säilitusravi efektiivsus leidis kinnitust kõigis analüüsitud alagruppides, hoolimata induktsioonravi skeemist (CHOP või R-CHOP) või induktsioonraviga saavutatud ravivastuse kvaliteedist (CR või PR) (tabel 11). MabThera säilitusravi pikendas oluliselt PFS-i mediaani CHOP induktsioonravile reageerinud patsientidel (PFS mediaan 37,5 kuud vs. 11,6 kuud, $p < 0,0001$) ning ka R-CHOP induktsioonravile reageerinud patsientidel (PFS mediaan 51,9 kuud vs. 22,1 kuud, $p=0,0071$). Kuigi alagrupid olid väikesed, andis MabThera säilitusravi olulise eelise üldise elulemuse osas nii CHOP-ile kui R-CHOP-ile reageerinud patsientidel, kuigi selle tähelepaneku kinnitamiseks on vajalik pikem järelkontroll.

Difuusne B-suur-rakk mitte-Hodgkini lümfoom täiskasvanutel

Randomiseeritud avatud uuringus said 399 eelneva ravita eakat patsienti (vanus 60...80 eluaastat), kellel esines difuusne B-suur-rakk lümfoom, kaheksa tsükli CHOP-kemoteraapiat (tsüklofosfamiid 750 mg/m², doksorubitsiin 50 mg/m², vinkristiin 1,4 mg/m² kuni maksimaalselt 2 mg 1. päeval ja prednisoloon 40 mg/m²/päevas 1. kuni 5. päeval) iga 3 nädala järel või raviskeemi MabThera annuses 375 mg/m² pluss CHOP (R-CHOP). MabThera't manustati ravitsükli esimesel päeval.

Lõplikusse efektiivsuse analüüsi kaasati kõik randomiseeritud patsiendid (197 CHOP, 202 R-CHOP). Jälgimisperioodi pikkuse mediaan oli ligikaudu 31 kuud. Kaks uuringurühma olid hästi kattuvad haiguse tunnuste ja staatuse osas uuringu alustamisel. Lõpliku analüüsi järgi seostati R-CHOP ravi kliiniliselt ja statistiliselt olulise sündmusevaba elulemuse pikenemisega (esmane efektiivsuse näitaja; sündmusteks olid surm, lümfoomi taasteke või progresseerumine või uue lümfoomivastase ravi kasutusele võtmine) ($p=0,0001$). Sündmusevaba elulemuse pikkuse mediaan Kaplan-Meieri järgi oli 35 kuud R-CHOP grupis võrreldes 13 kuuga CHOP grupis, mille järgi vähenes risk 41%. 24 kuu möödumisel oli elulemuse üldnäitaja R-CHOP grupis 68,2% ja CHOPi grupis võrdlusena 57,4%. Edasine analüüs üldise elulemuse kestuse kohta, mida viidi läbi uuringujärgse kontrollina mediaanse

kestusega 60 kuud, kinnitas R-CHOP paremust CHOP raviga võrreldes ($p=0,0071$). Risk vähenes 32%.

Kõikide sekundaarsete näitajate (vastusreaktsioon ravile, progresseerumise vaba elulemus, haigusevaba elulemus, vastusreaktsiooni kestus) analüüs kinnitas R-CHOP suuremat tõhusust võrreldes CHOP raviga. Üldine vastusreaktsioon pärast 8. tsüklit oli 76,2% R-CHOP grupis ja 62,4% CHOP grupis ($p=0,0028$). Haiguse progresseerumise risk vähenes 46% ja retsidiivi tekke risk 51%. Kõikides patsientide alagruppides (sugu, vanus, vanuse järgi kohandatud IPI (rahvusvaheline prognoosiindeks), staadium Ann Arbori järgi, ECOG, $\beta 2$ -mikroglobuliin, LDH, albumiin, B sümptomid, ulatuslik haigus, ekstrapodaalne levik, luuüdi haaratus) riski suhted juhtumivaba elulemuse ja üldise elulemuse osas (R-CHOP võrreldes CHOPiga) olid vastavalt alla 0,83 ja 0,95. R-CHOP ravi seostati näitajate paranemisega nii kõrge kui madala riskiga patsientide seas vastavalt vanuse järgi kohandatud IPI indeksile.

Kliiniliste laborianalüüside tulemused

Mitte ühelgi 67-st vastavalt uuritud patsiendist ei esinenud inimese hiirevastast antikeha (HAMA). 356-st uuritud patsiendist 1,1%-l (4 patsiendil) oli ravimivastaste antikehade (ADA) leid positiivne.

Krooniline lümfotsüüt leukeemia

Kahes avatud randomiseeritud uuringus randomiseeriti kokku 817 eelnevalt ravi mittesaanud ja 552 retsidiiveerunud/refraktaarse kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga patsienti saama kas FC kemoterapiat (fludarabiin 25 mg/m², tsüklofosfamiid 250 mg/m², päevadel 1...3) iga 4 nädala järel 6 tsüklit või MabThera't kombinatsioonis FC-ga (R-FC). MabThera't manustati annuses 375 mg/m² esimese tsükli jooksul üks päev enne kemoterapiat ja annuses 500 mg/m² iga järgneva ravitsükli 1. päeval. Patsiendid lülitati retsidiiveerunud/refraktaarse KLL uuringust välja, kui neid oli eelnevalt ravitud monoklonaalsete antikehadega või kui nad olid refraktaarsed (mida defineeriti kui osalise remissiooni mitte saavutamist vähemalt 6 kuuks) fludarabiini või ükskõik millise nukleosiidi analoogi suhtes. Efektiivsust analüüsiti kokku 810 patsiendil (403 R-FC, 407 FC) esmavaliku ravi uuringus (tabel 12a ja tabel 12b) ja 552 patsiendil (276 R-FC, 276 FC) retsidiiveerunud/refraktaarse KLL uuringus (tabel 13).

Esmavaliku ravi uuringus oli pärast mediaanse kestusega 48,1 kuud toimunud vaatlusperioodi progressioonivaba elulemuse mediaan 55 kuud R-FC rühmas ja 33 kuud FC rühmas ($p < 0,0001$, logaritmiline astaktest). Üldise elulemuse analüüs näitas R-FC ravi olulist eelist ainult FC kemoterapia ees ($p = 0,0319$, logaritmiline astaktest) (tabel 12a). Progressioonivaba elulemuse paranemist täheldati järjekindlalt enamikes patsiendi alagruppides, mida analüüsiti uuringueelse haigusrisi järgi (st Binet staadiumid A-C) (tabel 12b).

Tabel 12a Kroonilise lümfoidse leukeemia esmavaliku ravi
Ülevaade efektiivsuse tulemustest MabThera pluss FC vs. ainult FC kasutamisel -
vaatlusperioodi mediaan 48,1 kuud

Efektiivsuse näitaja	Kaplan-Meieri järgi hinnatud aja mediaan juhu tekkeni (kuud)			Riski vähenemine
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log- astaktest p-väärtus	
Progressioonivaba elulemus (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Üldine elulemus	NR	NR	0,0319	27%
Tüsistuste vaba elulemus	31,3	51,8	<0,0001	44%
Ravivastuse sagedus (CR, nPR, või PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.a.
CR sagedus	16,9%	36,0%	<0,0001	n.a.
Ravivastuse kestus*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Haigusvaba elulemus (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Aeg uue ravini	47,2	69,7	<0,0001	42%

Ravivastuse sagedus ja CR sagedus, mida analüüsiti hii-ruut testi abil. NR: saavutamata; n.a. ei ole asjakohane

*: kehtib ainult CR, nPR, PR saavutanud patsientide kohta

**: kehtib ainult CR saavutanud patsientide kohta

Tabel 12b Kroonilise lümfotsüüt leukeemia esmavaliku ravi
Progressioonivaba elulemuse riskisuhted Binet staadiumi järgi
(ITT) - vaatlusperioodi mediaan 48,1 kuud

Progressioonivaba elulemus (PFS)	Patsientide arv		Riskisuhe (95% CI)	p-väärtus (Waldi test, korregeerimata)
	FC	R-FC		
Binet staadium A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet staadium B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Binet staadium C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: usaldusvahemik

Retsidiveerunud/refraktaarse KLL uuringus oli progressioonivaba elulemuse mediaan (esmane tulemusnäitaja) 30,6 kuud R-FC rühmas ja 20,6 kuud FC rühmas (p=0,0002, logaritmiline astaktest). Soodsat toimet progressioonivaba elulemuse osas täheldati peaaegu kõikides patsiendi alagruppides, mida analüüsiti vastavalt ravieelsele haigusriskile. R-FC rühmas kirjeldati üldise elulemuse vähest, kuid mitte olulist paranemist FC rühmaga võrreldes.

Tabel 13 Retsidiveerunud/refraktaarse kroonilise lümfotsüüt leukeemia ravi – ülevaade efektiivsuse tulemustest MabThera pluss FC vs. ainult FC kasutamisel (vaatlusaja mediaan 25,3 kuud)

Efektiivsuse näitaja	Kaplan-Meieri järgi hinnatud aja mediaan juhu tekkeni (kuud)			Riski vähenemine
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-astaktest p-väärtus	
Progressioonivaba elulemus (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Üldine elulemus	51,9	NR	0,2874	17%
Tüsistuste vaba elulemus	19,3	28,7	0,0002	36%
Ravivastuse sagedus (CR, nPR, või PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
CR sagedus	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Ravivastuse kestus *	27,6	39,6	0,0252	31%
Haigusvaba elulemus (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Aeg uue KLL ravini	34,2	NR	0,0024	35%

Ravivastuse sagedus ja CR sagedus, mida analüüsiti hii-ruut testi abil.

*: kehtib ainult CR, nPR, PR saavutanud patsientide kohta; NR: saavutamata; n.a. ei ole asjakohane

**: kehtib ainult CR saavutanud patsientide kohta

Tulemused teistest toetavatest uuringutest, kus MabThera't kasutati kombinatsioonis teiste kemoterapia skeemidega (sh CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustiin ja kladriibiin) eelnevalt ravimata ja/või retsidiveerunud/refraktaarse KLL patsientide raviks, on samuti näidanud suurt üldise ravivastuse sagedust koos soodsa toimega progressioonivaba elulemuse sageduse osas, kuigi koos toksilisuse mõõduka suurenemisega (eriti müelotoksilisus). Need uuringud toetavad MabThera kasutamist koos igasuguse kemoterapiaga.

Ligikaudu 180-lt eelnevalt MabThera'ga ravitud patsiendilt saadud andmed on näidanud kliinilist kasu (kaasa arvatud täieliku ravivastuse saavutamist) ning toetavad kordusravi MabThera'ga.

Lapsed

Eelnevalt ravimata kaugelearenenud staadiumis CD20-positiivse DLBCL/BL/BAL/BLL-iga lastel viidi läbi mitmekeskuseline avatud randomiseeritud uuring, kus *Lymphome Malin B* (LMB) kemoterapiat (kortikosteroidid, vinkristiin, tsüklofosfamiid, suures annuses metotreksaat, tsütarabiin, doksorubitsiin, etoposiid ja intratekaalne kolmikravi [metotreksaat/tsütarabiin/kortikosteroid]) kasutati üksinda või kombinatsioonis MabThera'ga. Kaugelearenenud staadiumit määratletakse kui III staadiumit kõrgeenenud LDH tasemega („B-kõrge“) [LDH üle kahe korra kõrgem täiskasvanute normivahemiku ülempiirist (> Nx2)] või mis tahes IV staadiumit või BAL-i. Patsiendid randomiseeriti saama kas LMB kemoterapiat või kuut MabThera intravenoosset infusiooni annuses 375 mg/m² kehapiinna kohta kombinatsioonis LMB kemoterapiaga (kaks infusiooni kummagi induktsioonravi kuuri ajal ja üks infusioon kummagi konsolideeriva ravi kuuri ajal) vastavalt LMB skeemile. Efektiivsusanalüüsidesse kaasati kokku 328 randomiseeritud patsienti, kellest üks alla 3-aastane patsient sai MabThera't kombinatsioonis LMB kemoterapiaga.

Kaks raviharu (LMB [LMB kemoterapia] ja R-LMB [LMB kemoterapia koos MabThera'ga]) olid ravieelsete tunnuste suhtes hästi tasakaalustatud. Patsientide vanuse mediaan LMB harus oli 7 aastat ja R-LMB harus 8 aastat. Ligikaudu pooled patsiendid kuulusid gruppi B (50,6% LMB harus ja 49,4% R-LMB harus), 39,6% gruppi C1 mõlemas harus ning 9,8% ja 11,0% gruppi C3 vastavalt LMB ja R-LMB harus. Murphy staadiumi määramise süsteemi põhjal oli enamikel patsientidel kas BL-i

III staadium (45,7% LMB harus ja 43,3% R-LMB harus) või kesknärvisüsteemi haaratusega BAL (21,3% LMB harus ja 24,4% R-LMB harus). Vähem kui pooltel patsientidel (45,1% mõlemas harus) esines luuüdi haaraus ja enamikel patsientidel (72,6% LMB harus ja 73,2% R-LMB harus) ei esinenud kesknärvisüsteemi haaratust. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli EFS, kus juhtumit määratleti kui haiguse progresseerumist, retsidiivi, teist pahaloomulist kasvajat, mis tahes põhjusel surma või ravivastuse puudumist, mida tõendas elujõuliste rakkude leid jääkkasvajas pärast teist CYVE kuuri, ükskõik mis esines esimesena. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS ja CR (täielik remissioon).

Eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüsi põhjal, mis viidi läbi järelkontrolli mediaaniga ligikaudu 1 aasta, täheldati esmase tulemusnäitaja EFS-i kliiniliselt olulist paranemist, kus 1 aasta EFS-i määr oli 94,2% (95% CI, 88,5%...97,2%) R-LMB harus vs. 81,5% (95% CI, 73,0%...87,8%) LMB harus ning kohandatud Cox'i mudeli riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) 0,33 (95% CI, 0,14...0,79). Sellel tulemusel põhineva sõltumatu andmekontrolli kogu (*independent data monitoring committee*, IDMC) soovitusel randomiseerimine peatati ja LMB haru patsientidel lubati üle minna MabThera ravile.

Esmastesse efektiivsusanalüüsidesse kaasati 328 randomiseeritud patsienti (järelkontrolli mediaan 3,1 aastat). Tulemused on esitatud tabelis 14.

Tabel 14 Esmaste efektiivsustulemuste ülevaade (ITT populatsioon)

Analüüs	LMB (N=164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 juhtumit	10 juhtumit
	Ühepoolse logaritmilise astak testi p-väärtus 0,0006	
	Kohandatud Cox'i mudeli HR 0,32 (90% CI: 0,17; 0,58)	
3 aasta EFS määr	82,3% (95% CI: 75,7%; 87,5%)	93,9% (95% CI: 89,1%; 96,7%)
OS	20 surma	8 surma
	Ühepoolse logaritmilise astak testi p-väärtus 0,0061	
	Kohandatud Cox'i mudeli HR 0,36 (95% CI: 0,16; 0,81)	
3 aasta OS määr	87,3% (95% CI: 81,2%; 91,6%)	95,1% (95% CI: 90,5%; 97,5%)
CR määr	93,6% (95% CI: 88,2%; 97,0%)	94,0% (95% CI: 88,8%; 97,2%)

Esmane efektiivsusanalüüs näitas EFS-i kasu MabThera lisamisel LMB kemoteeraapiale võrreldes ainult LMB kemoteeraapiaga, kus Cox'i regressioonianalüüsist saadud ning rahvusrühma, histoloogilise leiu ja ravirühma järgi kohandatud EFS HR oli 0,32 (90% CI 0,17...0,58). Kui kahe ravirühma vahel ei täheldatud CR-i saavutanud patsientide arvu olulisi erinevusi, näitas LMB kemoteeraapiale MabThera lisamisest saadavat kasu ka teisene tulemusnäitaja OS, kus OS HR oli 0,36 (95% CI, 0,16...0,81).

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama MabThera'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta follikulaarse lümfoomi ja kroonilise lümfootsütleukeemia korral ning sünnist kuni < 6 kuu vanuste laste kohta CD20-positiivse difuusse B-suur-rakk lümfoomi korral. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus reumatoidartriidi korral

MabThera efektiivsust ja ohutust reumatoidartriidi sümptomite vähendamisel patsientidel, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust TNF-inhibiitorite kasutamisel, demonstreeriti keskses randomiseeritud, kontrollitud, topeltpimedas, mitmekeskses uuringus (uuring 1).

Uuringus 1 hinnati 517 patsienti, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust või ei talunud ühte või enam TNF inhibiitorit. Sobilikel patsientidel oli aktiivne reumatoidartriit, diagnoositud vastavalt ACR (*American College of Rheumatology*) kriteeriumidele. MabThera't manustati kahe veeniinfusioonina 15-päevase vahega. Patsiendid said kombinatsioonis metotreksadiga 2 x 1000 mg MabThera't veeniinfusioonina või platseebot. Kõik patsiendid said samaaegselt 60 mg suukaudset prednisolooni päevadel 2...7 ja 30 mg päevadel 8...14 pärast esimest infusiooni. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 24. nädalaks ACR20 ravivastuse. Pärast 24. nädalat jälgiti patsiente pikaajaliste tulemusnäitajate suhtes, sealhulgas radioloogiline uuring 56. ja 104. nädalal. Selle aja jooksul sai 81% algselt platseebo gruppi kuulunud patsientidest MabThera't nädalatel 24...56 vastavalt avatud jätku-uuringu protokollile.

MabThera uuringud varajases staadiumis artriidiga patsientidel (patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi metotreksadiga, ja patsientidel, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust metotreksaadi kaustamisel, kuid ei saanud veel ravi TNF-alfa inhibiitoritega) on saavutanud esmased tulemusnäitajad. MabThera ei ole näidustatud nendele patsientidele, kuna ohutusandmed pikaajalise MabThera'ga ravi kohta on ebapiisavad, eriti pahaloomuliste kasvujate ja PML-i tekkeriski osas.

Haiguse aktiivsuse tulemused

MabThera kasutamisel kombinatsioonis metotreksadiga suurenes oluliselt patsientide arv, kes saavutasid ACR skoori vähemalt 20% paranemise võrreldes patsientidega, kes said ainult metotreksaati (tabel 15). Kõikide uuringute lõikes oli ravist saadav kasu sarnane sõltumata vanusest, soost, kehapiinna suurusest, rassist, eelnevalt kasutatud ravimite arvust või haiguse staatuselt.

Kliiniliselt ja statistiliselt olulist paranemist täheldati ka ACR ravivastuse kõigi üksikkomponentide osas (valulike ja turses liigeste arv, patsiendi ja arsti üldhinnang, puude indeks (HAQ), hinnang valule ja C-reaktiivne valk (mg/dl)).

Tabel 15 Kliinilise ravivastuse tulemused esmase tulemusnäitaja saavutamise ajal uuringus 1 (ITT populatsioon)

	Tulemus†	Platseebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
Uuring 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	EULAR ravivastus (hea/keskmine)	44 (22%)	193 (65%)***
	DAS keskmine muutus	-0,34	-1,83***

† Tulemus 24. nädalal

Oluline erinevus platseebost + metotreksadist esmasel ajamomendil: ***p ≤ 0,0001

MabThera ja metotreksaadi kombinatsiooniga ravitud patsiendid saavutasid haiguse aktiivsuse skoori (DAS28) oluliselt suurema vähenemise kui ainult metotreksadiga ravitud patsiendid (tabel 15). Sarnaselt saavutas kõikides uuringutes hea kuni mõõduka Euroopa Reumavastase Liiga (EULAR) vastuse saavutas oluliselt rohkem MabThera't ja metotreksaati saanud kui ainult metotreksadiga ravitud patsiente (tabel 15).

Radioloogiline ravivastus

Struktuurseid liigesekahjustusi hinnati radioloogiliselt ja väljendati modifitseeritud Sharpi koguskoori (mTSS) ja selle komponentide (erosiivsuse astme ja liigesepilu kitsenemise skoori) muutusena.

Uuringus 1, kus osalesid patsiendid, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust või ei talunud ühte või enam TNF inhibiitorit ning said MabThera't kombinatsioonis metotreksadiga, täheldati 56. nädalal oluliselt vähem radioloogilise leiu progresseerumist võrreldes patsientidega, kes said

alguses ainult metotreksaati. Alguses ainult metotreksaati saanud patsientidest 81% said MabThera't abiravimina nädalatel 16...24 või jätku-uuringu raames enne 56. nädalat. Suuremal osal alguses MabThera/MTX ravi saanud patsientidest ei leitud ka erosiivsuse progresseerumist 56 nädala jooksul (tabel 16).

Tabel 16 Radioloogilised tulemused 1 aasta möödudes (mITT populatsioon)

	Platseebo+MTX	MabThera+MTX 2 × 1000 mg
Uuring 1	(n = 184)	(n = 273)
Keskmine muutus algväärtusest:		
Modifitseeritud Sharpi koguskoor	2,30	1,01*
Erosiivsuse aste	1,32	0,60*
Liigesepilu kitsenemise skoor	0,98	0,41**
Radioloogilise muutuseta patsientide protsent	46%	53%, NS
Erosiivse muutuseta patsientide protsent	52%	60%, NS

150 patsienti, kes randomiseeriti uuringu 1 alguses saama platseebo + MTX ravi, olid esimese aasta möödudes saanud vähemalt ühe RTX + MTX kuuri

* p < 0,05, ** p < 0,001. Lühend: NS, mitteoluline

Liigesekahjustuse progresseerumise kiiruse pärssimist täheldati ka pikaajaliselt. Radioloogiline analüüs 2 aasta möödudes uuringus 1 näitas struktuurse liigesekahjustuse progresseerumise olulist vähenemist MabThera't kombinatsioonis metotreksaadiga saanud patsientidel võrreldes ainult metotreksaati saanud patsientidega. Samuti oli 2-aastase perioodi jooksul oluliselt suurem patsientide protsent, kellel ei tekkinud liigesekahjustuse progresseerumist.

Füüsilise funktsiooni ja elukvaliteedi tulemused

Puude indeksi (HAQ-DI) ja väsimuse (FACIT-Fatigue) skoori olulist vähenemist täheldati MabThera'ga ravitud patsientidel võrreldes ainult metotreksaati saanud patsientidega. MabThera'ga ravitud patsientide protsent, kes saavutas HAQ-DI minimaalse kliiniliselt olulise erinevuse (MCID, defineeriti kui individuaalse koguskoori vähenemist > 0,22), olid samuti suurem kui ainult metotreksaati saanud patsientide seas (tabel 17).

Demonstreeriti ka tervisega seotud elukvaliteedi olulist paranemist koos SF-36 füüsilise tervise skoori (PHS) ja vaimse tervise skoori (MHS) olulise paranemisega. Lisaks saavutas oluliselt suurem protsent patsiente nende skooride minimaalse kliiniliselt olulise erinevuse (tabel 17).

Tabel 17 Füüsilise funktsiooni ja elukvaliteedi tulemused 24. nädalal uuringus 1

Tulemus†	Platseebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
	n=201	n=298
HAQ-DI keskmine muutus	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
FACIT-T keskmine muutus	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
SF-36 PHS keskmine muutus	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
SF-36 MHS keskmine muutus	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Tulemus 24. nädalal

Oluline erinevus platseebost esmasel ajamomendil: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ *** $p \leq 0,0001$
MCID HAQ-DI $\geq 0,22$, MCID SF-36 PHS $> 5,42$, MCID SF-36 MHS $> 6,33$ **Efektiivsus autoantikehade (RF ja/või anti-CCP) suhtes seropositiivsetel patsientidel**

Patsiendid, kes olid seropositiivsed reumatoidfaktori (RF) ja/või anti-CCP (*anti-Cyclic Citrullinated Peptide*) suhtes ning keda raviti MabThera ja metotreksaadi kombinatsiooniga, saavutasid parema ravivastuse kui mõlema suhtes negatiivsed patsiendid.

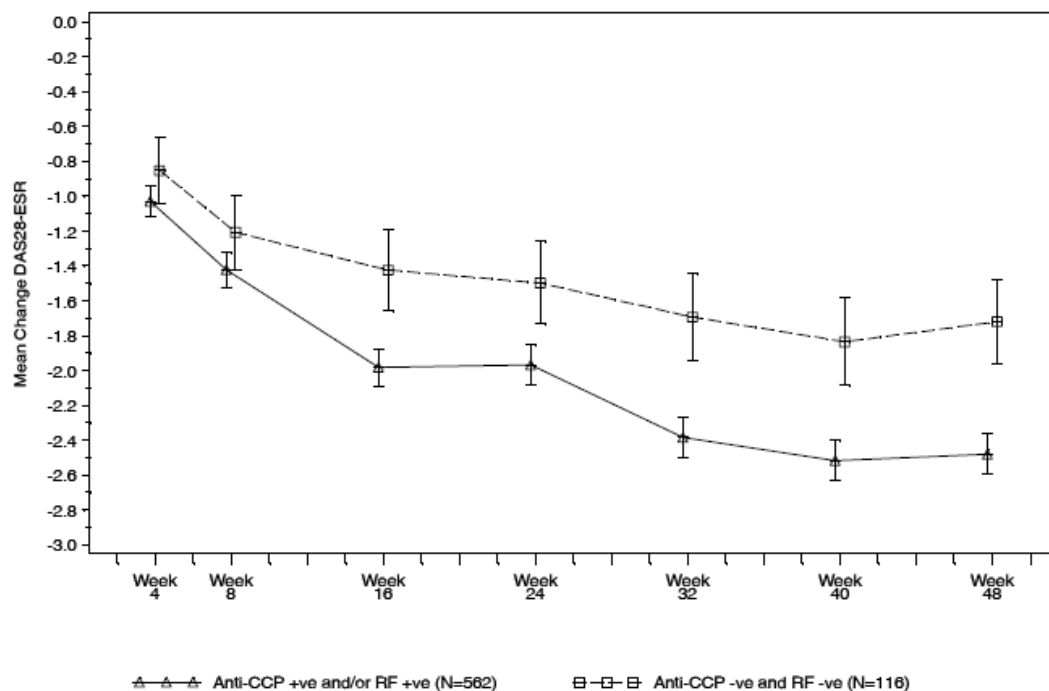
Efektiivsuse tulemusi MabThera'ga ravitud patsientidel analüüsiti autoantikehade staatuse alusel enne ravi alustamist. 24. nädalal oli patsientidel, kes olid ravieelselt seropositiivsed RF ja/või anti-CCP suhtes, oluliselt suurem tõenäosus ACR20 ja 50 ravivastuse saavutamiseks võrreldes seronegatiivsete patsientidega ($p=0,0312$ ja $p=0,0096$) (tabel 18). Need leiud kordusid 48. nädalal, kus seropositiivsus autoantikehade suhtes tõstis ka oluliselt tõenäosust ACR70 saavutamiseks. 48. nädalal oli seropositiivsetel patsientidel 2...3 korda suurem tõenäosus ACR ravivastuse saavutamiseks võrreldes seronegatiivsete patsientidega. Seropositiivsetel patsientidel täheldati ka DAS28-ESR oluliselt suuremat langust seronegatiivsete patsientidega võrreldes (joonis 1).

Tabel 18 Efektiivsuse kokkuvõtte ravieelse autoantikehade staatuse järgi

	Nädal 24		Nädal 48	
	Sero-positiivsed (n=514)	Sero-negatiivsed (n=106)	Sero-positiivsed (n=506)	Sero-negatiivsed (n=101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
EULAR vastus (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
DAS28-ESR keskmine muutus	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Olulisuse taset defineeriti kui * $p < 0,05$ ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

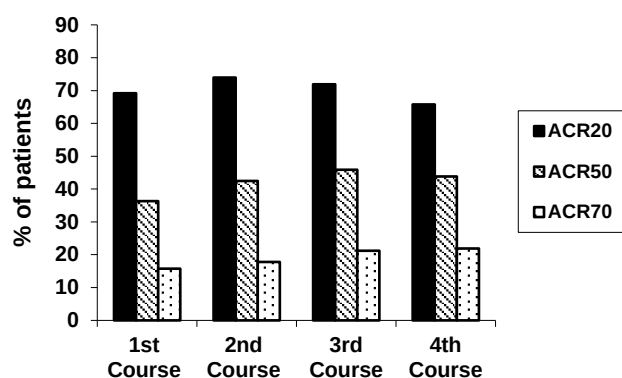
Joonis 1 DAS28-ESR muutus algväärtusest ravieelse autoantikehade staatuse järgi



Pikaajaline efektiivsus korduvate ravikuuride puhul

Korduvad ravikuurid MabThera ja metotreksaadi kombinatsiooniga viisid reumatoidartriidi kliiniliste nähtude ja sümptomite püsiva paranemiseni, mida näitasid ACR, DAS28-ESR ja EULAR vastused, mis ilmsesid kõikides uuritud patsiendigruppides (joonis 2). Täheldati füüsilise funktsiooni püsivat paranemist, mida näitasid HAQ-DI skoor ja HAQ-DI MCID saavutanud patsientide protsent.

Joonis 2 ACR ravivastused 4 ravikuuri puhul 24 nädalat pärast iga kuuri (patsiendi lõikes, visiidi lõikes) patsientidel, kes ei saavutanud piisavat ravivastust TNF-inhibiitorite kasutamisel (n=146)



Kliinilis-laboratoorsed leiud

Kliinilistes uuringutes oli MabThera'ga ravi järgselt ADA leid positiivne kokku 392/3095 (12,7%) reumatoidartriidiga patsientidest. ADA leid ei olnud enamusel patsientidest seotud kliinilise seisundi halvenemise või järgnevate infusioonide suhtes tekkivate reaktsioonide suurenenud riskiga. ADA esinemine võib olla seotud infusiooni- või allergiliste reaktsioonide süvenemisega pärast järgnevate kuuride teist infusiooni.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama MabThera'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta autoimmuunse artriidi korral. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus granulomatoosse polüangiidi (GPA) ja mikroskoopilise polüangiidi (MPA) puhul

Remissiooni induktsioonravi täiskasvanutel

Aktiivse võrdlusravimiga randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud mitmekeskeselises samaväärsuse uuringus (GPA/MPA uuring 1) osales ja sai ravi kokku 197 raske ägeda GPA (75%) ja MPA (24%) patsienti alates 15 aasta vanusest.

Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas suukaudset tsüklofosfamiidi iga päev (2 mg/kg/päevas) 3...6 kuu jooksul või MabThera't (375 mg/m²) üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Kõik tsüklofosfamiidi grupi patsiendid said järelkontrolli kestel säilitusravi asatiopriiniga. Mõlema grupi patsiendid said intravenooset (i.v.) pulssravi metüülprednisolooniga annuses 1000 mg ööpäevas (või mõnda teist ekvivalentset annuses glükokortikoidi) 1...3 päeva jooksul, millele järgnes suukaudse prednisolooni manustamine (1 mg/kg/päevas, mitte üle 80 mg ööpäevas). Prednisoloonravi pidi olema järk-järgult lõpetatud 6. kuuks pärast uuritava ravi algust.

Esmane tulemusnäitaja oli täieliku remissiooni saavutamine 6. kuul, mida defineeriti kui BVAS/WG (*Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis*, Birminghami vaskuliidi aktiivsuse skoor Wegeneri granulomatoosi puhul) skoori 0 ja glükokortikoidravi mitte kasutamist. Ravierinevuse eelnevalt määratletud samaväärsuse piirväärtus oli 20%. Uuringus demonstreeriti MabThera ja tsüklofosfamiidi samaväärsust täieliku remissiooni saavutamise osas 6. kuul (tabel 19).

Efektiivsust täheldati nii esmakordselt diagnoositud kui korduva haigusega patsientidel (tabel 20).

Tabel 19 6. kuuks täieliku remissiooni saavutanud täiskasvanud patsientide protsent (ravikavatsuse alusel teostatud [ITT] analüüsi populatsioon*)

	MabThera (n = 99)	Tsüklofosfamiid (n = 98)	Ravierinevus (MabThera- tsüklofosfamiid)
Protsent	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% ^b CI (-3,2%, 24,3%) ^a
– CI = usaldusvahemik. – * Halvima juhu meetod ^a Demonstreeriti samaväärsust, kuna alumine piir (– 3,2%) oli kõrgem eelnevalt määratletud samaväärsuse piirist (– 20%). ^b 95,1% usaldustase näitab täiendavat alfa-väärtust 0,001, et põhjendada efektiivsuse vaheanalüüsi.			

Tabel 20 Täielik remissioon 6. kuul haiguse staatuse järgi

	MabThera	tsüklofosfamiid	Erinevus (CI 95%)
Kõik patsiendid	n=99	n=98	
Esmakordselt diagnoositud	n=48	n=48	
Korduv	n=51	n=50	
Täielik remissioon			
Kõik patsiendid	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2, 24,3)
Esmakordselt diagnoositud	60,4%	64,6%	-4,2% (-23,6, 15,3)
Korduv	66,7%	42,0%	24,7% (5,8, 43,6)

Puuduvate andmete korral kasutatakse halvima juhu meetodit

Täielik remissioon 12. ja 18. kuul

MabThera grupis oli täieliku remissiooni saavutamise määr 12. kuul 48% ja 18. kuul 39%.

Tsüklofosfamiidiga ravitud (millele järgnes täieliku remissiooni säilitusravi asatiopriiniga) patsientide seas oli täieliku remissiooni saavutamise määr 12. kuul 39% ja 18. kuul 33%. 12...18. kuuni täheldati MabThera grupis kaheksat ja tsüklofosfamiidi grupis nelja haiguse kordumise juhtu.

Laboratoorsed hindamised

Remissiooni induktsiooni uuringus olid 18. kuul ravimivastaste antikehade (ADA) suhtes positiivsed kokku 23% (23/99) MabThera'ga ravitud patsientidest. Ükski 99-st MabThera'ga ravitud patsiendist ei olnud ADA suhtes positiivne skriiningul. Remissiooni induktsiooni uuringus puudus ADA leiul negatiivse mõju tendents või ilmne negatiivne mõju ohutusele või efektiivsusele.

Remissiooni säilitusravi täiskasvanutel

Prospektiivses mitmekeskesuselises kontrollitud avatud uuringus randomiseeriti kokku 117 remissioonis patsienti (88 GPA, 24 MPA ja 5 neerudega piirduva ANCA-ga seotud vaskuliidi diagnoosiga) saama asatiopriini (59 patsienti) või MabThera't (58 patsienti). Uuringusse kaasatud patsiendid olid vanuses 21...75 aastat ja neil oli esmakordselt diagnoositud või retsidiveeruv haigus täielikus remissioonis pärast kombineeritud ravi glükokortikoidide ja tsüklofosfamiidi pulssraviga. Enamik patsiente olid diagnoosimise ajal või haiguse käigus ANCA suhtes positiivsed, neil olid GPA või MPA kliinilise fenotüübiga histoloogiliselt kinnitatud nekrotiseeriv väikeste veresoonte vaskuliit või neerudega piirduv ANCA-ga seotud vaskuliit või mõlemad.

Remissiooni indutseeriv ravi sisaldas intravenooset prednisolooni, mida manustati vastavalt uuringuarsti äranägemisele ning millele mõnedel patsientidel eelnes metüülprednisolooni pulssannuste manustamine ja tsüklofosfamiidi pulssravi kuni remissiooni saavutamiseni 4...6 kuu pärast. Sel ajal ja maksimaalselt 1 kuu jooksul pärast viimast tsüklofosfamiidi pulssravi randomiseeriti patsiendid saama kas MabThera't (kaks 500 mg i.v. infusiooni kahenädalase vahega (1. ja 15. päeval), millele järgnes 500 mg i.v. iga 6 kuu järel 18 kuu jooksul) või asatiopriini (manustatuna suu kaudu annuses 2 mg/kg/ööpäevas 12 kuu jooksul, seejärel 1,5 mg/kg/ööpäevas 6 kuu jooksul ja lõpuks 1 mg/kg/ööpäevas 4 kuu jooksul (pärast nimetatud 22 kuud ravi lõpetati)). Prednisoloonravi vähendati astmeliselt ja seejärel jätkati väikeses annuses (ligikaudu 5 mg ööpäevas) vähemalt 18 kuu jooksul pärast randomiseerimist. Prednisolooni annuse astmeline vähendamine ja prednisoloonravi lõpetamine pärast 18 kuud jäi uuringuarsti otsustada.

Kõiki patsiente jälgiti kuni 28. kuuni (vastavalt 10 või 6 kuud pärast viimast MabThera infusiooni või asatiopriini annust). *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia profülaktika oli vajalik kõigil patsientidel CD4+ T-lümfotsüütide arvuga alla 250 kuupmillimeetri kohta.

Esmane tulemusnäitaja oli raskete retsidiivide määr 28. kuul.

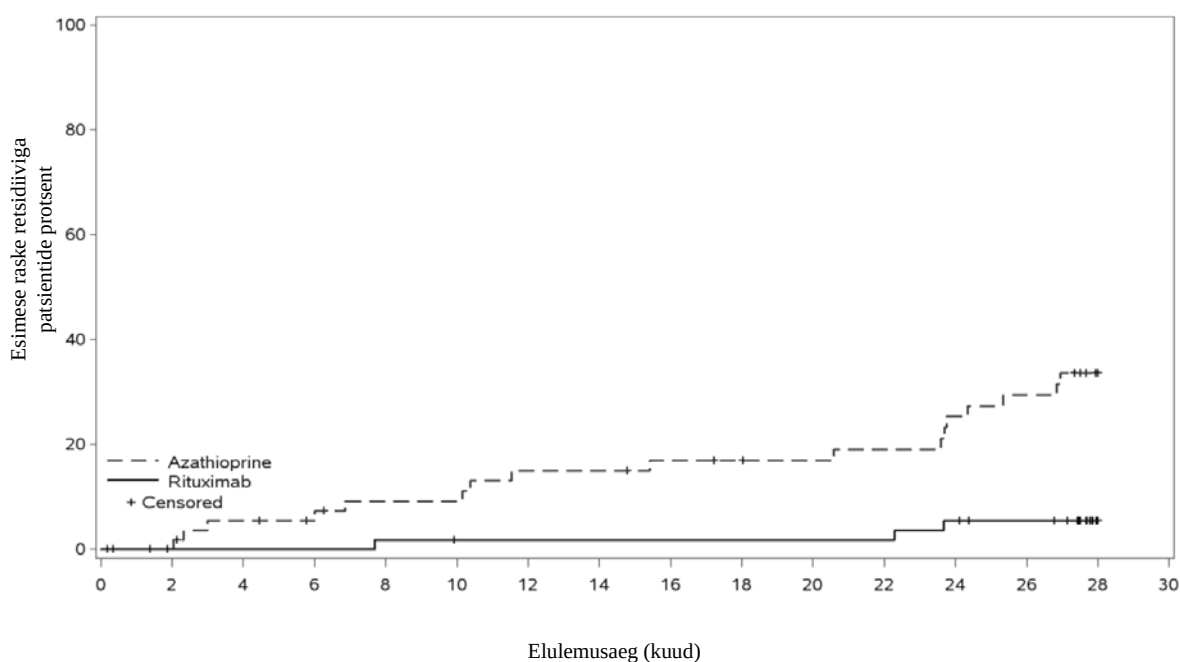
Tulemused

28. kuul esines raske retsidiiv (määratleti kui vaskuliidi aktiivsuse ([BVAS] > 0 kliiniliste ja/või laboratoorsete nähtude taasteket, mis võisid viia organpuudulikkuse või –kahjustuse tekkeni või olla eluohtlikud) 3 patsiendil (5%) MabThera rühmas ja 17 patsiendil (29%) asatiopriini rühmas ($p=0,0007$). Kerged retsidiivid (mitte-eluohtlikud ja millega ei kaasnenud organkahjustust) tekkisid seitsmel patsiendil MabThera rühmas (12%) ja kaheksal patsiendil asatiopriini rühmas (14%).

Kumulatiivse esinemissageduse määra kõverad näitasid, et aeg esimese raske retsidiivi tekkeni oli pikem MabThera'ga ravitud patsientidel alates 2. kuust kuni 28. kuuni (joonis 3).

Joonis 3

Esimese raske retsidiivi kumulatiivne esinemissagedus aja jooksul



Raske retsidiiviga patsientide arv															
Asatiopriin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituksimab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Riskipatsientide arv															
Asatiopriin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituksimab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Märkus: Patsiendid tsenseeriti 28. kuul, kui neil ei esinenud retsidiivi.

Laboratoorsed hindamised

Säilitusravi kliinilises uuringus tekkisid ravimivastased antikehad (ADA) kokku 18% (6/34)

MabThera'ga ravitud patsientidest. Säilitusravi kliinilises uuringus puudus ADA leiul negatiivse mõju tendents või ilmne negatiivne mõju ohutusele või efektiivsusele.

Lapsed

Uuring WA25615 (PePRS) oli ühe uuringurühmaga mitmekeskuseline avatud kontrollrühmata uuring, kus osales 25 raske ägeda GPA või MPA-ga last (vanuses ≥ 2 kuni < 18 aastat). Uuringus osalenud patsientide mediaanvanus oli 14 aastat (vahemik: 6...17 aastat) ning enamik patsiente (20/25 [80%]) olid naissoost. Kokku 19 patsiendil (76%) oli uuringu alguses GPA ja 6 patsiendil (24%) MPA. Kaheksateistkümmel patsiendil (72%) oli uuringuga liitumise ajal esmakordselt diagnoositud haigus (13 GPA ja 5 MPA patsienti) ja 7 patsiendil retsidiiv (6 GPA patsienti ja 1 MPA patsient).

Uuring koosnes esialgselt 6-kuulisest remissiooni induktsiooni faasist koos minimaalselt 18-kuulise järelkontrolliga, kokku maksimaalselt kuni 54 kuud (4,5 aastat). Enne esimest MabThera infusiooni pidid patsiendid saama veenisiseselt vähemalt 3 annust metüülprednisolooni (30 mg/kg ööpäevas, mitte üle 1 g ööpäevas). Kliinilise vajaduse korral võidi manustada veenisiseselt metüülprednisolooni lisaannuseid (kuni kolm annust). Remissiooni induktsiooni raviskeem sisaldas MabThera nelja üks kord nädalas manustatud intravenooset infusiooni annuses 375 mg/m² kehapiinna kohta uuringupäevadel 1, 8, 15 ja 22 kombinatsioonis suukaudse prednisolooni või prednisooniga annuses 1 mg/kg ööpäevas (maksimaalne annus 60 mg ööpäevas), mida 6. kuuks vähendati järk-järgult minimaalse annuseni 0,2 mg/kg ööpäevas (maksimaalselt 10 mg ööpäevas). Pärast remissiooni induktsiooni faasi võisid patsiendid uuringuarsti äranägemisel saada järgnevaid MabThera infusioone 6. kuul ja pärast seda, et säilitada PVAS remissioon ja hoida haiguse aktiivsus (sh haiguse progresseerumine või ägenemised) kontrolli all või et saavutada esimene remissioon.

Kõik 25 patsienti said neli üks kord nädalas manustatud intravenooset infusiooni 6-kuulises remissiooni induktsiooni faasis. Kokku 24 patsiendil 25-st kestis järelkontroll vähemalt 18 kuud.

Uuringu eesmärkideks oli hinnata MabThera ohutust, farmakokineetilisi näitajaid ja efektiivsust GPA ja MPA-ga lastel (vanuses ≥ 2 kuni < 18 aastat). Uuringu efektiivsuse eesmärgid olid uurivad ja hindamiseks kasutati laste vaskuliidi aktiivsuse skoori (PVAS) (tabel 21).

Glükokortikoidi kumulatiivne (intravenoosne ja suukaudne) annus 6. kuul:

Uuringus WA25615 vähendasid kaksikümmend neli patsienti 25-st (96%) 6. kuul või 6. kuuks suukaudse glükokortikosteroidi annust järk-järgult 0,2 mg/kg-ni ööpäevas (või annuseni ≤ 10 mg ööpäevas, ükskõik kumb on väiksem) uuringuplaanis kindlaks määratud suukaudse steroidravi annuse järkjärgulise vähendamise käigus.

Suukaudse glükokortikosteroidi üldise kasutuse mediaani vähenemist täheldati alates 1. nädalast (mediaan = 45 mg prednisooniga ekvivalentne annus [IQR: 35...60]) kuni 6. kuuni (mediaan = 7,5 mg [IQR: 4...10]), mis püsis järgnevalt 12. kuul (mediaan = 5 mg [IQR: 2...10]) ja 18. kuul (mediaan = 5 mg [IQR: 1...5]).

Jätkuravi

Kogu uuringuperioodi jooksul said patsiendid 4...28 MabThera infusiooni (kuni 4,5 aasta [53,8 kuu] jooksul). Patsiendid said MabThera't kuni 375 mg/m² x 4 ligikaudu iga 6 kuu järel vastavalt uuringuarsti otsusele. Kokku said lisaravi rituksimabiga 17 patsienti 25-st (68%) 6. kuul või pärast seda kuni uuringu lõpuni; 14 patsienti nimetatud 17-st said lisaravi rituksimabiga vahemikus 6. kuust kuni 18. kuuni.

Tabel 21 Uuring WA25615 (PePRS) – PVAS remissioon 1., 2., 4., 6., 12. ja 18. kuul

Uuringuviisiit	Ravivastuse saavutanute arv PVAS remissioonis* (ravivastuse määr [%]) n=25	95% CI ^a
1. kuu	0	0,0%; 13,7%
2. kuu	1 (4,0%)	0,1%; 20,4%
4. kuu	5 (20,0%)	6,8%; 40,7%
6. kuu	13 (52,0%)	31,3%; 72,2%
12. kuu	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%
18. kuu	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%
* PVAS skoor 0 ja saavutatud glükokortikoidide annuse vähendamine 0,2 mg/kg-ni ööpäevas (või 10 mg-ni ööpäevas, ükskõik kumb on väiksem) hindamise ajahetkel. ^a efektiivsuse tulemused on uurivad ja nende tulemusnäitajate puhul nõuetekohast statistilist testimist läbi ei viidud. Ravi MabThera'ga (375 mg/m ² x 4 infusiooni) kuni 6. kuuni oli kõigil patsientidel ühesugune. Jätkuravi pärast 6. kuud toimus uurija äranägemisel.		

Laboratoorsed hindamised

Kogu uuringuperioodi jooksul tekkis ADA leid kokku 4 patsiendil 25-st (16%). Piiratud andmed ei näita kõrvaltoimete tekke tendentsi ADA-positiivsetel patsientidel.

Laste GPA ja MPA kliinilistes uuringutes puudus ADA leiul negatiivse mõju tendents või ilmne negatiivne mõju ohutusele või efektiivsusele.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama MabThera'ga läbi viidud uuringute tulemusi alla 2-aastaste laste kohta raske ägeda GPA või MPA korral. Teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus *pemphigus vulgaris*'e puhul

PV uuring 1 (uuring ML22196)

Selles randomiseeritud avatud kontrollitud mitmekeskuselises uuringus hinnati MabThera efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis lühiajalise väikeses annuses glükokortikoidraviga (prednisooniga) esmakordselt diagnoositud mõõduka kuni raske *pemphigus*'ega patsientidel (74 *pemphigus vulgaris* [PV] ja 16 *pemphigus foliaceus* [PF]). Patsientide vanus oli 19...79 aastat ning nad ei olnud eelnevalt *pemphigus*'e ravi saanud. PV populatsioonis oli mõõdukas haigus 5 patsiendil (13%) MabThera rühmas ja 3 patsiendil (8%) prednisooni standardannuse rühmas ning raske haigus 33 patsiendil (87%) MabThera rühmas ja 33 patsiendil (92%) prednisooni standardannuse rühmas; haiguse raskuse määramisel lähtuti Harmani kriteeriumidest.

Patsiendid stratifitseeriti ravieelse haiguse raskuse (mõõdukas või raske) järgi ja randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas MabThera't ja väikeses annuses prednisooni või standardannuses prednisooni. MabThera rühma randomiseeritud patsiendid said MabThera esimese 1000 mg intravenoosse infusiooni 1. uuringupäeval kombinatsioonis 0,5 mg/kg/ööpäevas suukaudse prednisooniga, mille annust vähendati 3 kuu jooksul (mõõduka haiguse korral), või 1 mg/kg/ööpäevas suukaudse prednisooniga, mille annust vähendati 6 kuu jooksul (raske haiguse korral), ning teise 1000 mg intravenoosse infusiooni 15. uuringupäeval. MabThera säilitusravi 500 mg infusioonid manustati 12. ja 18. kuul. Prednisooni standardannuse rühma randomiseeritud patsiendid said alguses 1 mg/kg/ööpäevas suukaudset prednisooni, mille annust vähendati 12 kuu jooksul (mõõduka haiguse korral), või 1,5 mg/kg/ööpäevas suukaudset prednisooni, mille annust vähendati 18 kuu jooksul (raske haiguse korral). MabThera rühma patsiendid, kellel tekkis retsidiiv, võisid saada MabThera 1000 mg lisainfusiooni kombinatsioonis uuesti kasutusele võetud või suurendatud prednisooni annusega. Säilitusravi infusioone ja lisainfusiooni ei manustatud varem kui 16 nädalat pärast eelmist infusiooni.

Uuringu esmane eesmärk oli täielik remissioon (täielik epitelisatsioon ning uute ja/või tuvastatud haiguskollete puudumine) 24. kuul ilma prednisoonravita kahe või enama kuu jooksul (CRoff ≥ 2 kuud).

PV uuringu 1 tulemused

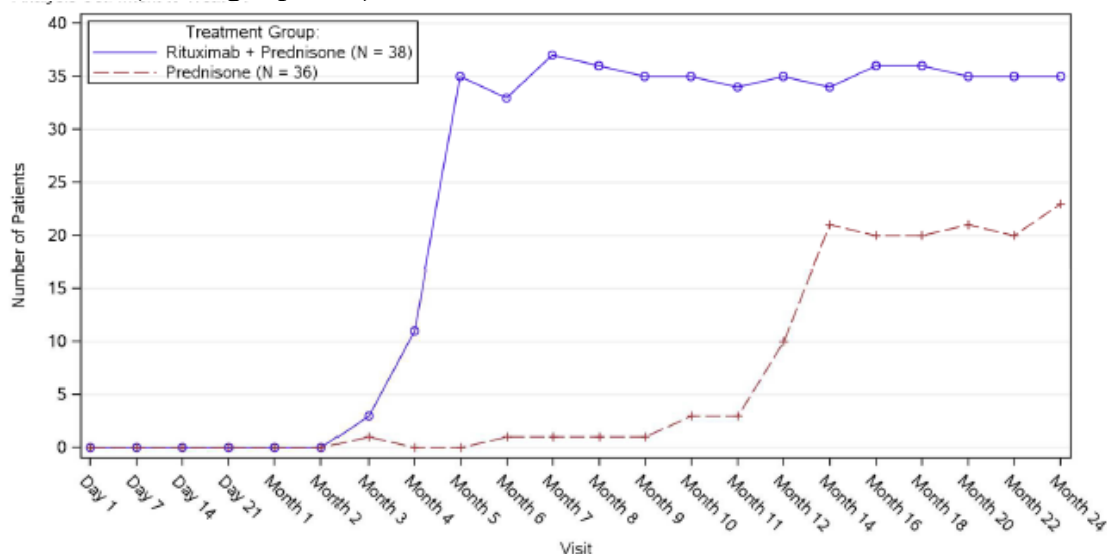
Uuring näitas statistiliselt olulisi tulemusi MabThera ja väikeses annuses prednisooni puhul võrreldes standardannuses prednisooniga CRoff ≥ 2 kuud saavutamisel 24. kuul PV patsientidel (vt tabel 22).

Tabel 22 PV patsientide protsent, kes olid 24. kuul saavutanud täieliku remissiooni ilma kortikosteroidravita kahe või enama kuu jooksul (ravikavatsuslik populatsioon - PV)

	Rituksimab + prednisoon N=38	Prednisoon N=36	p-väärtus ^a	95% CI ^b
Ravivastuse saavutanute arv (ravivastuse määr [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	<0,0001	61,7% (38,4; 76,5)
^a p-väärtus on saadud Fisheri täpsustestist p-keskväärtuse korrigeerimisega. ^b 95% usaldusvahemik on korrigeeritud Newcombe'i intervall.				

Rituksimabi pluss väikeses annuses prednisooni rühma patsientide arv, kes ei saanud 24-kuulise raviperioodi jooksul prednisoonravi või said minimaalset ravi (prednisooni ööpäevane annus 10 mg või väiksem), näitab standardannuses prednisooni saanud patsientidega võrreldes MabThera steroidi säästvat efekti (joonis 4).

Joonis 4 Patsientide arv, kes ei saanud või said aja jooksul minimaalset kortikosteroidravi (≤ 10 mg ööpäevas)



Post-hoc retrospektiivne laboratoorne hindamine

18. kuul oli ADA antikehade leid positiivne kokku 56%-l (19/34) MabThera'ga ravi saanud PV patsientidest. ADA tekke kliiniline tähtsus MabThera'ga ravi saavatel PV patsientidel on ebaselge.

PV uuring 2 (uuring WA29330)

Randomiseeritud topeltpimedas topeltimiteeritud aktiivse võrdlusravimiga mitmekeskeselises uuringus hinnati MabThera efektiivsust ja ohutust võrreldes mükofenolaatmofetiiliga (MMF) patsientidel, kellel oli mõõdukas kuni raske PV ja kes said uuringusse sisenemisel ööpäevas 60...120 mg suukaudset prednisooni või ekvivalenti (1,0...1,5 mg/kg ööpäevas) ning kelle annust vähendati 1. päevaks annuseni 60...80 mg ööpäevas. Patsientidel oli kinnitatud PV diagnoos eelneva 24 kuu jooksul ning esinesid mõõduka kuni raske haiguse tunnused (määratleti kui pemfiguse haiguse ulatuse indeksi (PDAI) aktiivsuse üldskoor ≥ 15).

Sada kolmkümmend viis patsienti randomiseeriti saama ravi MabThera 1000 mg-ga, mida manustati 1. päeval, 15. päeval, 24. nädalal ja 26. nädalal, või suukaudse MMF-iga 2 g/ööpäevas 52 nädala jooksul kombinatsioonis 60 või 80 mg suukaudse prednisooniga eesmärgiga vähendada prednisooni annust 24. nädalaks 0 mg-ni ööpäevas.

Selle uuringu esmane efektiivsuse eesmärk oli hinnata 52. nädalal MabThera efektiivsust võrreldes MMF-iga püsiva täieliku remissiooni saavutamisel, mida määratleti kui haiguskollete paranemise saavutamist ilma uute aktiivsete kollete tekketa (st PDAI aktiivsuse skoor 0) 0 mg/ööpäevas prednisooni või ekvivalendi kasutamisel ning selle ravivastuse püsimist vähemalt 16 järjestikuse nädala vältel 52-nädalase raviperioodi jooksul.

PV uuringu 2 tulemused

Uuring näitas MabThera paremust 52. nädalal võrreldes MMF-iga kombinatsioonis suukaudsete kortikosteroidide järk-järgult vähendatavate annustega täieliku remissiooni saavutamisel ilma kortikosteroidravita ≥ 16 nädala vältel PV-ga patsientidel (tabel 23). Enamikul mITT populatsiooni patsientidest (74%) oli äsja diagnoositud haigus ja 26%-l patsientidest varem diagnoositud haigus (haiguse kestus ≥ 6 kuud ja nad olid saanud eelnevat PV ravi).

Tabel 23 PV patsientide protsent, kes olid 52. nädalal saavutanud püsiva täieliku remissiooni ilma kortikosteroidravita 16 või enama nädala vältel (modifitseeritud ravikavatsuslik populatsioon)

	MabThera (N=62)	MMF (N=63)	Erinevus (95% CI)	p- väärtus
Ravivastuse saavutanute arv (ravivastuse määr [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%; 45,15%)	<0,0001
Äsja diagnoositud patsiendid	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Varem diagnoositud haigusega patsiendid	6 (42,9%)	2 (10,5%)		
MMF = mükofenolaatmofetiil. CI = usaldusvahemik. Äsja diagnoositud patsiendid = haiguse kestus < 6 kuud või ei olnud eelnevalt PV ravi saanud. Varem diagnoositud haigusega patsiendid = haiguse kestus ≥ 6 kuud ja said eelnevalt PV ravi. P-väärtuse saamiseks kasutati Cochran-Mantel-Haenszeli testi.				

Kõigi teiseste näitajate (sealhulgas kumulatiivne suukaudse kortikosteroidi annus, haiguse ägenemiste koguarv ja tervisega seotud elukvaliteedi muutus, mille mõõtmiseks kasutati dermatoloogia elukvaliteedi indeksi) analüüs kinnitas MabThera statistiliselt olulisi tulemusi võrreldes MMF-iga. Teiseste tulemusnäitajate testimist oli kontrollitud mitmesuse suhtes.

Glükokortikoidi kasutus

Kumulatiivne kortikosteroidi annus oli MabThera'ga ravitud patsientidel oluliselt väiksem. 52. nädalal oli prednisooni kumulatiivse annuse mediaan (min, max) MabThera rühmas 2775 mg (450, 22 180) ja MMF-i rühmas 4005 mg (900, 19 920) (p=0,0005).

Haiguse ägenemine

Haiguse ägenemiste koguarv MabThera'ga ravitud patsientidel oli oluliselt väiksem võrreldes MMF-iga (6 vs. 44, p < 0,0001) ning nende seas oli vähem patsiente, kellel esines vähemalt üks haiguse ägenemine (8,1% vs. 41,3%).

Laboratoorsed hindamised

52. nädalaks oli positiivne ADA leid tuvastatud kokku 20-l MabThera'ga ravitud PV patsiendil 63-st (31,7%) (19 ravist tingitud juhtu ja 1 ravist soodustatud juht). PV uuringus 2 puudus ADA leiul selge negatiivne mõju ohutusele või efektiivsusele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Mitte-Hodgkini lümfoom täiskasvanutel

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas 298 mitte-Hodgkini lümfoomiga patsienti, kes said ühe või mitu MabThera infusiooni monoteraapiana või kombinatsioonis CHOP raviga (MabThera't kasutati annustes 100...500 mg/m²), olid tüüpilised populatsiooni mittespetsiifilise kliirensi (CL₁), spetsiifilise kliirensi (CL₂), millele tõenäoliselt aitasid kaasa B-rakud või kasvajakollete suurus, ning tsentraalse looži jaotusruumala (V₁) väärtused vastavalt 0,14 l/päevas, 0,59 l/päevas ja 2,7 l. MabThera hinnanguline terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaja mediaan oli 22 päeva (vahemik 6,1...52 päeva). Ravieelne CD19-positiivsete rakkude arv ja mõõdetavate kasvajakollete suurus aitasid vähesel määral kaasa MabThera CL₂ varieeruvusele andmetes, mis saadi 161 patsiendilt, kes said ravimit annuses 375 mg/m² veeniinfusioonina 4 nädalaannusena. Suurema CD19-positiivsete rakkude arvu või kasvajakolletega patsientidel oli suurem CL₂. Ent suur osa CL₂ individuaalsest varieeruvusest jäi püsima pärast CD19-positiivsete rakkude ja kasvajakolde suuruse

järgi korrigeerimist. V_1 varieerus kehapinna suuruse ja CHOP ravi järgi. Kehapinna suuruse vahemiku ($1,53...2,32 \text{ m}^2$) ja samaaegse CHOP ravi mõju V_1 varieeruvusele (vastavalt 27,1% ja 19,0%) oli suhteliselt väike. Vanus, sugu, rass ja WHO sooritusvõime ei mõjutanud MabThera farmakokineetikat. See analüüs näitab, et MabThera annuse kohandamisel ükskõik millise uuritud ühismuutuja järgi ei ole oodata farmakokineetilise varieeruvuse olulist vähenemist.

203-le varem MabThera't mittesaanud mitte-Hodgkini lümfoomiga patsiendile manustati MabThera't annuses 375 mg/m^2 veeniinfusiooni teel nädalaste intervallide järel 4 annust. Pärast neljandat infusiooni oli keskmine $C_{\max}$ 486 µg/ml (vahemik $77,5...996,6 \text{ µg/ml}$). Rituksimab oli patsientide seerumis määratav 3...6 kuud pärast viimase ravi lõppu.

37-le mitte-Hodgkini lümfoomiga patsiendile manustati MabThera't annuses 375 mg/m^2 veeniinfusiooni teel nädalaste intervallide järel 8 annust. Keskmine $C_{\max}$ suurenes iga järgneva infusiooni puhul, ulatudes väärtusest 243 µg/ml (vahemik $16...582 \text{ µg/ml}$) pärast esimest infusiooni kuni väärtuseni 550 µg/ml (vahemik $171...1177 \text{ µg/ml}$) pärast kaheksandat infusiooni.

Kui MabThera't manustati 6 infusiooni annuses 375 mg/m^2 kombinatsioonis 6 tsükli CHOP-kemoteraapiaga, oli MabThera farmakokineetiline profiil sarnane ravimi monoteraapiaga kasutamisel täheldatuga.

DLBCL/BL/BAL/BLL lastel

Laste DLBCL/BL/BAL/BLL-i kliinilises uuringus kuulus farmakokineetika alarühma 35 patsienti alates 3 aasta vanusest. Farmakokineetika oli võrreldav kahes vanuserühmas ($\geq 3 \text{ kuni} < 12$ -aastased vs. $\geq 12 \text{ kuni} < 18$ -aastased). Pärast kahte MabThera intravenooset infusiooni (375 mg/m^2) kummagi induktsioonravi tsükli ajal (tsüklid 1 ja 2), millele järgnes üks MabThera intravenoosne infusioon (375 mg/m^2) kummagi konsolideeriva ravi tsükli ajal (tsüklid 3 ja 4), oli maksimaalne kontsentratsioon suurim pärast neljandat infusiooni (tsükkel 2) geomeetrilise keskmise väärtusega 347 µg/ml , millele seejärel järgnesid madalamad geomeetrilised keskmised maksimaalsed kontsentratsioonid (tsükkel 4: 247 µg/ml). Antud raviskeemi puhul olid minimaalsed kontsentratsioonid püsivad (geomeetrilised keskmised väärtused: $41,8 \text{ µg/ml}$ (enne 2. tsükli annust; pärast 1 tsükli), $67,7 \text{ µg/ml}$ (enne 3. tsükli annust, pärast 2 tsükli) ja $58,5 \text{ µg/ml}$ (enne 4. tsükli annust, pärast 3 tsükli)). Eliminatsiooni poolväärtusaja mediaan lastel alates 3 aasta vanusest oli 26 päeva.

MabThera farmakokineetilised omadused DLBCL/BL/BAL/BLL-iga lastel olid sarnased täiskasvanud NHL patsientidel täheldatuga.

Puuduvad farmakokineetilised andmed vanuserühmas ≥ 6 kuud kuni < 3 aastat, kuid populatsiooni FK alusel võib selles vanuserühmas eeldada ≥ 3 -aastastega võrreldavat süsteemset ekspositsiooni (AUC , $C_{\min}$) (tabel 24). Kasvaja väiksem ravieelne suurus on seotud suurema ekspositsiooniga, mis tuleneb väiksemast aegsõltuvast kliirensist, kuid erinevate kasvajasuuruste poolt mõjutatud süsteemsed ekspositsioonid püsivad ekspositsioonivahemikus, mis on efektiivne ja aktsepteeritava ohutusprofiiliga.

Tabel 24 Oodatavad FK omadused pärast rituksimabi annustamisskeemi kasutamist DLBCL/BL/BAL/BLL lastel

Vanuserühm	≥ 6 kuud kuni < 3 aastat	≥ 3 kuni < 12 aastat	≥ 12 kuni < 18 aastat
$C_{\min}$ (µg/ml)	47,5 (0,01...179)	51,4 (0,00...182)	44,1 (0,00...149)
$AUC_{1...4 \text{ tsükli}}$ (µg*ööpäevas/ml)	13 501 (278...31 070)	11 609 (135...31 157)	11 467 (110...27 066)

Tulemused on esitatud mediaanina (min...max); $C_{\min}$ on määratud 4. tsükli enne annustamist.

Krooniline lümfotsütleukeemia

MabThera't manustati veeniinfusiooni teel esimese tsükli annuses 375 mg/m², mida suurendati 500 mg/m²-ni iga tsüklil viie annuse puhul kombinatsioonis fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga KLL patsientidel. Keskmine C_{max} (N=15) oli 408 µg/ml (vahemik 97...764 µg/ml) pärast viiendat 500 mg/m² infusiooni ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg oli 32 päeva (vahemik 14...62 päeva).

Reumatoidartriit

Pärast MabThera kahte 2-nädalase vahega manustatud veeniinfusiooni annuses 1000 mg oli keskmine terminaalne poolväärtusaeg 20,8 päeva (vahemik 8,58...35,9 päeva), keskmine süsteemne kliirens oli 0,23 l/päevas (vahemik 0,091...0,67 l/päevas) ja keskmine püsikontsentratsiooni faasi jaotusruumala oli 4,6 l (vahemik 1,7...7,51 l). Samade andmete populatsiooni farmakokineetiline analüüs andis sarnased keskmised süsteemse kliirensi ja poolväärtusaja väärtused, vastavalt 0,26 l/päevas ja 20,4 päeva. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et BSA ja sugu olid kõige olulisemad ühismuutujad, selgitamaks farmakokineetiliste näitajate interindividuaalset variaablust. Pärast BSA järgi kohandamist oli meespatsientidel suurem jaotusruumala ja kiirem kliirens kui naispatsientidel. Sooga seotud farmakokineetilisi erinevusi ei loeta kliiniliselt oluliseks ning annuse kohandamine ei ole vajalik. Maksa- või neerukahjustusega patsientide kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

Rituksimabi farmakokineetikat hinnati pärast kahe 500 mg ja 1000 mg intravenoosse annuse manustamist 1. ja 15. päeval neljas uuringus. Kõikides uuringutes oli rituksimabi farmakokineetika proportsionaalne annusega uuritud annusevahemiku piirides. Rituksimabi keskmine C_{max} pärast esimest infusiooni jäi vahemikku 157...171 µg/ml 2 x 500 mg annuse puhul ja vahemikku 298...341 µg/ml 2 x 1000 mg annuse puhul. Pärast teist infusiooni jäi keskmine C_{max} vahemikku 183...198 µg/ml 2 x 500 mg annuse ja vahemikku 355...404 µg/ml 2 x 1000 mg annuse puhul. Keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 15...16 päeva 2 x 500 mg annuse grupis ja 17...21 päeva 2 x 1000 mg annuse grupis. Keskmine C_{max} oli mõlema annuse puhul 16...19% kõrgem teise infusiooni järgselt esimese infusiooniga võrreldes.

Rituksimabi farmakokineetikat hinnati pärast kahe 500 mg ja 1000 mg intravenoosse annuse manustamist kordusravina teise ravikuuri ajal. Rituksimabi keskmine C_{max} pärast esimest infusiooni oli 170...175 µg/ml 2 x 500 mg annuse ja 317...370 µg/ml 2 x 1000 mg annuse puhul. C_{max} pärast teist infusiooni oli 207 µg/ml 2 x 500 mg annuse puhul ja jäi vahemikku 377...386 µg/ml 2 x 1000 mg annuse puhul. Keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast teist infusiooni teise ravikuuri järgselt oli 19 päeva 2 x 500 mg annuse puhul ja 21...22 päeva 2 x 1000 mg annuse puhul. Rituksimabi farmakokineetilised parameetrid olid võrreldavad kahe ravikuuri jooksul.

Anti-TNF ravile mitteallunud patsientidel olid sama annustamisskeemi puhul (2 x 1000 mg, i.v., 2-nädalane manustamisintervall) farmakokineetilised näitajad sarnased: keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis 369 µg/ml ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 19,2 päeva.

Granulomatoosne polüangiit (GPA) ja mikroskoopiline polüangiit (MPA)

Täiskasvanud

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas andmeid 97-lt GPA ja MPA patsiendilt, kes said MabThera't 375 mg/m² üks kord nädalas neli annust, oli hinnanguline terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaja mediaan 23 päeva (vahemik 9...49 päeva). Rituksimabi keskmine kliirens ja jaotusruumala olid vastavalt 0,313 l/ööpäevas (vahemik 0,116...0,726 l/ööpäevas) ja 4,50 l (vahemik 2,25...7,39 l). Maksimaalne kontsentratsioon esimese 180 päeva jooksul (C_{max}), minimaalne kontsentratsioon 180. päeval (C₁₈₀) ja kumulatiivne kontsentratsioonikõvera alune pindala 180 päeva jooksul (AUC₁₈₀) olid vastavalt (mediaan [vahemik]) 372,6 (252,3...533,5) µg/ml, 2,1 (0...29,3) µg/ml ja 10302 (3653...21 874) µg/ml*päevad. Täiskasvanud GPA ja MPA patsientidel on rituksimabi farmakokineetilised näitajad sarnased reumatoidartriidiga patsientidel täheldatuga.

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas GPA ja MPA-ga 25 last (vanuses 6...17 aastat), kes said MabThera't 375 mg/m² üks kord nädalas neli annust, oli hinnanguline terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaja mediaan 22 päeva (vahemik 11...42 päeva). Rituksimabi keskmine kliirens ja jaotusruumala olid vastavalt 0,221 l/ööpäevas (vahemik 0,0996...0,381 l/ööpäevas) ja 2,27 l (vahemik 1,43...3,17 l). Maksimaalne kontsentratsioon esimese 180 päeva jooksul (C_{max}), minimaalne kontsentratsioon 180. päeval (C_{180}) ja kumulatiivne kontsentratsioonikõvera alune pindala 180 päeva jooksul (AUC_{180}) olid vastavalt (mediaan [vahemik]) 382,8 (270,6...513,6) µg/ml, 0,9 (0...17,7) µg/ml ja 9787 (4838...20446) µg/ml*päevad. GPA või MPA-ga lastel olid rituksimabi farmakokineetilised näitajad sarnased täiskasvanud GPA või MPA patsientidel täheldatuga, kui võeti arvesse kehapiinna suuruse mõju kliirensi ja jaotusruumala näitajatele.

Pemphigus vulgaris

Tabelis 25 on kokku võetud täiskasvanud PV patsientidel täheldatud farmakokineetilised näitajad pärast MabThera 1000 mg manustamist päevadel 1, 15, 168 ja 182.

Tabel 25 Populatsiooni farmakokineetika PV uuringus 2 osalenud täiskasvanud PV patsientidel

Näitaja	Infusiooni tsükkel	
	1. tsükkel (1000 mg) 1. ja 15. päeval N=67	2. tsükkel (1000 mg) 168. ja 182. päeval N=67
Terminaalne poolväärtusaeg (päevad) Mediaan (vahemik)	21,0 (9,3...36,2)	26,5 (16,4...42,8)
Kliirens (l/ööpäevas) Keskmine (vahemik)	391 (159...1510)	247 (128...454)
Tsentraalne jaotusruumala (l) Keskmine (vahemik)	3,52 (2,48...5,22)	3,52 (2,48...5,22)

Pärast rituksimabi kahte esimest manustamiskorda (1. ja 15. päeval = 1. tsükkel) olid rituksimabi farmakokineetilised näitajad PV patsientidel sarnased GPA/MPA ja RA patsientidel täheldatuga. Pärast kahte viimast manustamiskorda (168. ja 182. päeval = 2. tsükkel) vähenes rituksimabi kliirens, samal ajal kui tsentraalne jaotusruumala püsis muutumatuna.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rituksimab on tugevalt spetsiifiline B-rakkudel paikneva CD20 antigeeni suhtes. Ahvidel läbi viidud toksilisuse uuringud ei ole näidanud muud toimet lisaks oodatavale farmakoloogilisele toimele – B-rakkude arvu vähenemine perifeerses veres ja lümfoïdkoes.

Arengutoksilisuse uuringud on läbi viidud makaakidel annustega kuni 100 mg/kg (ravi gestatsioonipäevadel 20...50) ning ei ole ilmnenud rituksimabist tingitud fetotoksilisuse tunnuseid. Samas täheldati annusest sõltuvat farmakoloogilist B-rakkude arvu vähenemist loodete lümfoïdkoes, mis püsis postnataalsel perioodil ja millega kaasnes IgG taseme langus nendel vastsündinud loomadel. Nendel loomadel normaliseerus B-rakkude arv 6 kuu jooksul pärast sündi ega mõjutanud reaktsiooni immuniseerimisele.

Standardseid teste mutageensuse uurimiseks ei ole teostatud, kuna need testid ei ole selle molekuli puhul asjakohased. Rituksimabi kantserogeense potentsiaali väljaselgitamiseks ei ole pikaajalisi loomkatseid läbi viidud.

Ei ole läbi viidud spetsiifilisi uuringuid, et hinnata rituksimabi toimet fertiilsusele. Üldise toksilisuse uuringutes makaakidel ei täheldatud kahjulikke toimeid isas- või emasloomade reproduktiivorganitele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraat (E331)

Polüsorbaat 80 (E433)

Naatriumkloriid

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) (E524)

Soolhape (pH reguleerimiseks) (E507)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

MabThera sobimatust polüvinüülkloriidist ja polüetüleenist infusioonikottide või -süsteemidega ei ole täheldatud.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Lahjendatud ravimpreparaat

- Pärast aseptilist lahendamist naatriumkloriidilahuses
0,9% naatriumkloriidilahusega valmistatud MabThera infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 7 päeva jooksul temperatuuril 2...8 °C ning lisaks veel 24 tunni jooksul temperatuuril ≤ 30 °C.
- Pärast aseptilist lahendamist D-glükoosilahuses
5% D-glükoosilahusega valmistatud MabThera infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C ning lisaks veel 12 tunni jooksul toatemperatuuril.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

MabThera 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

Värvitu I tüüpi borosilikaatklaasist viaal, millel on fluororesiinkattega kummist punnkork ja punase äratõmmatava korgiga alumiiniumist sulgur; üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg rituksimabi. Pakendis on kaks viaali.

MabThera 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

Värvitu I tüüpi borosilikaatklaasist viaal, millel on fluororesiinkattega kummist punnkork ja halli äratõmmatava korgiga alumiiniumist sulgur; üks 50 ml viaal sisaldab 500 mg rituksimabi. Pakendis on üks viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

MabThera on saadaval steriilses, säilitusaine- ja pürogeenivabas viaalis, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks.

MabThera ettevalmistamiseks tuleb kasutada steriilset nõela ja süstalt. Arvutatud kontsentratsioonini (1...4 mg/ml rituksimabi) lahjendamiseks tuleb vajalik kogus MabThera infusioonikontsentraati aseptiliselt süstida steriilset pürogeenivaba naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või 5% glükoosilahust sisaldavasse infusioonikotti. Lahuse valmistamisel tuleb kotti kergelt pöörata, et vältida vahu teket. Valmislahuse puhul tuleb tagada steriilsus. Kuna ravimpreparaat ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid või bakteriostaatilisi aineid, peab valmistamistehnika olema aseptiline. Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste esinemise või värvimuutuste suhtes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

MabThera 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

EU/1/98/067/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. juuni 1998

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. mai 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MabThera 1400 mg subkutaanne süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml sisaldab 120 mg rituksimabi.

Iga viaal sisaldab 1400 mg/11,7 ml rituksimabi.

Rituksimab on geenitehnoloogiliselt saadud kimäärne hiire/inimese monoklonaalne antikeha, mis oma olemuselt on glükosüleeritud immunoglobuliin, mis sisaldab inimese IgG1 põhiregioone ja hiire immunoglobuliini kerge ja raske ahela regioonide vahelduvaid järjestusi. Antikeha on toodetud imetaja (Hiina hamstri munasari) rakususpensioonis ning seda on puhastatud afiinsuskromatograafia ja ioonvahetuse abil, samuti on kasutatud spetsiifilist viiruse inaktivatsiooni ja eemaldamist.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kollakas vedelik, mille pH on 5,2...5,8 ja osmolaalsus 300...400 mOsmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

MabThera kasutamine on näidustatud mitte-Hodgkini lümfoomiga (NHL) täiskasvanutel:

MabThera on varem ravi mittesaanud patsientidel näidustatud III...IV staadiumi follikulaarse lümfoomi raviks kombinatsioonis kemoteeraapiaga.

Säilitusravi MabThera'ga on näidustatud follikulaarse lümfoomiga patsientidele, kes on reageerinud induktsioonravile.

MabThera on näidustatud CD20-positiivse difuusse B-suur-rakk mitte-Hodgkini lümfoomi raviks kombinatsioonis CHOP (tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin, prednisoloon) kemoteeraapiaga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

MabThera't manustatakse kogenud tervishoiutöötaja järelevalve all tingimustes, kus vajadusel on koheselt kättesaadavad elustamisvahendid (vt lõik 4.4).

Enne MabThera igakordset manustamist tuleb alati premedikatsiooniks manustada antipüreetikumi ja antihistamiinikumi, nt paratsetamooli ja difenhüdramiini.

Kui MabThera't ei manustata mitte-Hodgkini lümfoomi raviks kombinatsioonis glükokortikoidi sisaldava kemoteeraapiaga, tuleks kaaluda premedikatsiooni glükokortikoididega.

Annustamine

MabThera subkutaanse ravimvormi soovitatav annus täiskasvanud patsientidele on fikseeritud annuse 1400 mg nahaalne süstimine hoolimata patsiendi kehapiinna suurusest.

Enne MabThera subkutaanse süstimisega alustamist peab kõikidele patsientidele alati eelnevalt manustama intravenoosse infusiooni MabThera koguanuse, kasutades selleks MabThera intravenooset ravimvormi (vt lõik 4.4).

Kui patsient ei ole enne ravimvormi vahetust võimeline saama ühte kogu annust MabThera intravenooset infusiooni, peab järgnevate tsüklite puhul jätkama MabThera intravenoosse ravimvormi kasutamist, kuni on edukalt manustatud intravenoosne koguanus.

Seetõttu võib üleminek MabThera subkutaansele ravimvormile toimuda alles teise või edasise ravitsükli ajal.

Tähtis on kontrollida pakendi märgistust, et tagada patsiendile määratud õige ravimvormi (intravenoosse või subkutaanse ravimvormi) ja tugevuse manustamine.

MabThera subkutaanne ravimvorm ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks ja seda tohib manustada ainult subkutaanse süstimise teel. 1400 mg tugevus on ette nähtud subkutaanseks manustamiseks ainult mitte-Hodgkini lümfoomi (NHL) korral.

Follikulaarne mitte-Hodgkini lümfoom

Kombinatsioonravi

MabThera soovitatav annus kombinatsioonis kemoteeraapiaga eelnevalt ravimata või retsidiveerunud/refraktaarse follikulaarse lümfoomi induktsioonraviks: esimese tsükli ajal MabThera intravenoosse ravimvormi annus 375 mg/m² kehapiinna kohta, millele edasiste tsüklite puhul järgneb MabThera subkutaanse ravimvormi fikseeritud annuse 1400 mg süstimine ühes tsükli kuni 8 tsükli jooksul.

MabThera't manustatakse iga kemoteeraapia tsükli esimesel päeval pärast kemoteeraapia glükokortikoidkomponendi manustamist vajadusel.

Säilitusravi

- Eelnevalt ravimata follikulaarne lümfoom

MabThera subkutaanse ravimvormi soovitatav säilitusravi annus eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomiga patsientidele, kes on reageerinud induktsioonravile, on 1400 mg üks kord iga 2 kuu järel (alustades 2 kuud pärast induktsioonravi viimast annust) kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt kahe aasta jooksul (kokku 12 infusiooni).

- Retsidiveerunud/refraktaarne follikulaarne lümfoom

MabThera subkutaanse ravimvormi soovitatav säilitusravi annus retsidiveerunud/refraktaarse follikulaarse lümfoomiga patsientidele, kes on reageerinud induktsioonravile, on 1400 mg üks kord iga 3 kuu järel (alustades 3 kuud pärast induktsioonravi viimast annust) kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt kahe aasta jooksul (kokku 8 infusiooni).

Difuusne suurerakuline B-lümfotsütaarne mitte-Hodgkini lümfoom

MabThera't kasutatakse kombinatsioonis CHOP-kemoteeraapiaga. Soovitatav annus on: esimese tsükli ajal MabThera intravenoosse ravimvormi annus 375 mg/m² kehapiinna kohta, millele edasiste tsüklite puhul järgneb MabThera subkutaanse ravimvormi fikseeritud annuse 1400 mg süstimine ühes tsükli. Kokku: 8 tsükli.

MabThera't manustatakse iga kemoteeraapia tsükli esimesel päeval pärast CHOP-kemoteeraapia glükokortikoidkomponendi veeniinfusiooni.

MabThera ohutus ja efektiivsus difuusse B-suur-rakk mitte-Hodgkini lümfoomi korral kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega pole tõestatud.

Annuse kohandamine ravi ajal

MabThera annust ei ole soovitatav vähendada. Kui MabThera't manustatakse kombinatsioonis kemoteraapiaga, tuleb kemoterapeutikumide annust vähendada tavalisel viisil (vt lõik 4.8).

Patsientide erigrupid

Lapsed

MabThera ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Manustamisviis

Subkutaansed süstid:

MabThera 1400 mg subkutaanset ravimvormi tohib manustada ainult nahaaluse süstimise teel ligikaudu 5 minuti jooksul. Hüpodermiline nõel tuleb süstla külge kinnitada vahetult enne ravimi manustamist, et vältida nõela võimalikku ummistumist.

MabThera subkutaanset ravimvormi tuleb süstida naha alla kõhuseina piirkonnas ning seda ei tohi kunagi manustada piirkondadesse, kus nahk punetab, esineb verevalum, samuti valulikesse ja tihketesse kohtadesse või sünnimärkide või armide piirkonda.

Puuduvad andmed süstimise kohta teistesse kehapiirkondadesse, seetõttu peab süstimisel piirduma kõhuseinaga.

Ravikuuri ajal MabThera subkutaanse ravimvormiga peab teisi subkutaanselt manustatavaid ravimpreparaate süstima eelistatavalt erinevatesse kohtadesse.

Kui süstimine katkeb, võib seda uuesti alustada samas kohas või vajadusel kasutada mõnda teist kohta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või hiire valgu, hüaluronidaasi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ägedad raskekujulised infektsioonid (vt lõik 4.4).

Tugevalt immuunkomprimeeritud patsiendid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Lõigus 4.4 sisalduv teave kehtib MabThera subkutaanse ravimvormi kasutamise kohta registreeritud näidustustel „mitte-Hodgkini lümfoomi ravi (1400 mg tugevus) ja kroonilise lümfoidse leukeemia ravi (1600 mg tugevus)“. Teiste näidustuste kohta teabe saamiseks vt MabThera intravenoosse ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ei saa soovitada MabThera subkutaanse ravimvormi kasutamist monoteraapiana III...IV staadiumi follikulaarse lümfoomiga patsientidel, kelle haigus on kemoterapeutikumide suhtes resistentne või

kellel on kemoterapia järgselt haigus kaks või enam korda taastekkinud, sest üks kord nädalas subkutaanse manustamise ohutus ei ole tõestatud.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

MabThera'ga raviga võib kaasneda suurenenud risk progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) tekkeks. Patsiente tuleb regulaarselt jälgida neuroloogiliste sümptomite või nähtude tekke või süvenemise suhtes, mis võivad viidata PML-ile. PML-i kahtluse korral tuleb ravimi edasine manustamine peatada, kuni PML-i diagnoos on välistatud. Arst peab patsiendi uurimisel kindlaks tegema, kas sümptomid viitavad närvisüsteemi häiretele ja kui see on nii, siis kas need sümptomid võivad viidata PML-ile. Kliinilise näidustuse korral tuleb kaaluda neuroloogi konsultatsiooni.

Kahtluse korral tuleb kaaluda täiendavaid uuringuid, sh magnetresonantstomograafia (MRT, eelistatult kontrastainega), JC-viiruse DNA määramine tserebrospinaalvedelikus ja korduvad neuroloogilised hindamised.

Arst peab erilist tähelepanu pöörama PML-ile viitavatele sümptomitele, mida patsient ei pruugi märgata (nt kognitiivsed, neuroloogilised või psühhiaatrilised sümptomid). Samuti tuleb patsientidele öelda, et nad teavitaksid kasutatavast ravist oma partnerit või hooldajaid, sest nemad võivad märgata sümptomeid, millest patsient ise teadlik ei ole.

Kui patsiendil tekib PML, tuleb MabThera manustamine püsivalt lõpetada.

Pärast immuunsüsteemi taastumist PML-iga immuunkomprimeeritud patsientidel on täheldatud seisundi stabiliseerumist või paranemist. Ei ole teada, kas PML-i varajane avastamine ja MabThera'ga ravi lõpetamine võib viia seisundi sarnase stabiliseerumise või paranemiseni.

Infusiooni/manustamisega seotud reaktsioonid

MabThera'ga raviga kaasnevad infusiooniga/manustamisega seotud reaktsioonid, mis võivad olla seotud tsütokiinide ja/või teiste keemiliste mediaatorite vabanemisega. Tsütokiini vabanemise sündroom ei pruugi olla kliiniliselt eristatav ägedatest ülitundlikkusreaktsioonidest.

Järgnevalt on kirjeldatud manustamisega seotud reaktsioone, mis hõlmavad tsütokiini vabanemise sündroomi, tuumori lüüsi sündroomi ning anafüktilisi ja ülitundlikkusreaktsioone. Need ei ole spetsiifiliselt seotud MabThera manustamisega ning neid võib täheldada mõlema ravimvormi puhul.

MabThera intravenoosse ravimvormi turuletulekujärgsel kasutamisel on kirjeldatud surmaga lõppenud raskeid infusiooniga seotud reaktsioone, mis on avaldunud 30 minuti kuni 2 tunni jooksul pärast MabThera esimese intravenoosse infusiooni alustamist. Iseloomulikud olid pulmonaalsed ilmingud ja mõnedel juhtudel tekkisid kiire tuumori lüüsi ja tuumorilahustussündroomi tunnused lisaks palavikule, külmavärinatele, lihaskangusele, hüpotensioonile, urtikaariale, angioödeemile ja teistele sümptomitele (vt lõik 4.8).

Rasket tsütokiini vabanemise sündroomi iseloomustab raskekujuline düspnoe, millega sageli kaasnevad bronhospasm ja hüpoksia lisaks palavikule, külmavärinatele, lihaskangusele, urtikaariale ja angioödeemile. Seda sündroomi võib mõnede näitajate osas seostada tuumorilahustussündroomiga, mida iseloomustavad hüperurikeemia, hüperkaleemia, hüpokaltseemia, hüperfosfateemia, äge neerupuudulikkus ja laktaatdehüdrogenaasi (LDH) sisalduse suurenemine, samuti võib seda seostada ägeda hingamispuudulikkuse ja surmaga. Ägeda hingamispuudulikkusega võivad kaasneda kopsu interstitsiaalne infiltratsioon või turse, mis on nähtavad rindkere röntgenuuringul. Sündroom avaldub tihti 1...2 tunni jooksul esimese infusiooni alustamisest. Hingamispuudulikkuse anamneesiga patsientidel või neil, kellel esineb kasvaja infiltratsioon kopsus, võib olla halvem prognoos ning neid tuleb ravida erilise ettevaatusega.

Raske tsütokiini vabanemise sündroomi tekkimisel tuleb infusioon otsekohe katkestada (vt lõik 4.2) ning alustada agressiivse sümptomaatilise raviga. Kuna kliiniliste sümptomite esmasele taandumisele

võib järgneda seisundi halvenemine, tuleb patsienti hoolikalt jälgida, kuni tuumorilahustussündroom ja kopsu infiltratsioon on taandunud või välistatud. Ravi taasalustamisel pärast nähtude ja sümptomite täielikku kadumist on raske tsütokiini vabanemise sündroom tekkinud harva uuesti.

Suure kasvajamassi või suure tsirkuleerivate kasvajakarakkude arvuga ($\geq 25 \times 10^9/l$) patsiente, kellel võib olla suurem risk eriti raske tsütokiini vabanemise sündroomi tekkeks, tuleb ravida suure ettevaatusega. Selliseid patsiente tuleb esimese infusiooni ajal väga hoolikalt jälgida. Nendel patsientidel tuleks esimese infusiooni ajal kaaluda väiksemat manustamiskiirust või jaotada manustamine kahele päevale esimese tsükli ja kõikide järgnevate tsüklite puhul, kui lümfotsüütide arv on veel $> 25 \times 10^9/l$.

Proteiinide intravenoosse manustamise järgselt on kirjeldatud anafülaktilisi ja teisi ülitundlikkusreaktsioone. Erinevalt tsütokiini vabanemise sündroomist tekib tõeline ülitundlikkusreaktsioon tüüpiliselt mõne minuti jooksul pärast infusiooni alustamist. Allergilise reaktsiooni tekkevõimaluse tõttu peavad MabThera manustamise ajal olema koheseks kasutamiseks käepärast ülitundlikkusreaktsiooni raviks kasutatavad ravimid, nagu epinefriin (adrenaliin), antihistamiinikumid ja glükokortikoidid. Anafülaksia kliinilised ilmingud võivad sarnaneda tsütokiini vabanemise sündroomi kliiniliste nähtudega (kirjeldatud ülal). Ülitundlikkusega seotud reaktsioonide tekkimisest on teatatud harvem kui tsütokiini vabanemisega seotud reaktsioonidest.

Mõningatel juhtudel on täiendavate kõrvaltoimetena kirjeldatud müokardiinfarkti, kodade virvendust, kopsuturset ja ägedat pöörduvat trombotsütopeeniat.

Kuna MabThera manustamise ajal võib tekkida hüpotensioon, tuleb kaaluda antihüpertensiivse ravi katkestamist 12 tundi enne MabThera manustamist.

Erinevat tüüpi infusiooniga seotud kõrvaltoimeid on täheldatud 77%-l MabThera intravenoosse ravimvormiga ravitud patsientidest (sealhulgas tsütokiini vabanemise sündroom, millega kaasneb hüpotensioon ja bronhospasm 10%-l patsientidest), vt lõik 4.8. Need sümptomid on tavaliselt pöörduvad MabThera infusiooni katkestamisel ning antipüreetikumi, antihistamiinikumi ja vahel hapniku, intravenoosse füsioloogilise lahuse või bronhodilataatorite ning vajadusel glükokortikoidide manustamisel. Tsütokiini vabanemise sündroomi raskete reaktsioonide kohta vt ülalt.

Kliinilistes uuringutes on manustamisega seotud reaktsioone täheldatud kuni 50%-l MabThera subkutaanse ravimvormiga ravitud patsientidest. Subkutaansele süstile järgneva 24 tunni jooksul esinenud reaktsioonid olid peamiselt erüteem, sügelus, lööve ja süstekoha reaktsioonid, nagu valu, turse ja punetus. Need reaktsioonid olid üldjuhul kerged või keskmise raskusega (1. või 2. raskusaste) ja mööduvad (vt lõik 4.8).

Kliinilistes uuringutes MabThera subkutaanset ravimvormi saanud patsientidel esines väga sageli lokaalseid nahareaktsioone. Sümptomiteks olid valu, turse, induratsioon, veritsus, punetus, sügelus ja lööve (vt lõik 4.8). Mõned lokaalsed nahareaktsioonid tekkisid rohkem kui 24 tundi pärast MabThera subkutaanset manustamist. Enamik MabThera subkutaanse ravimvormi manustamise järgselt kirjeldatud lokaalseid nahareaktsioone olid kerged või keskmise raskusega ning taandusid ilma eriravita.

Enne MabThera subkutaansete süstide alustamist tuleb kõikidele patsientidele alati kõigepealt manustada MabThera intravenoosse infusiooni kogu annus intravenoosse ravimvormina. Manustamisega seotud reaktsiooni suurimat tekkeriski täheldatakse üldjuhul esimese tsükli puhul. Ravi alustamine MabThera intravenoosse ravimvormiga võimaldab paremini ohjata manustamisega seotud reaktsioone, aeglustades veeniinfusiooni kiirust või lõpetades infusiooni.

Kui patsient ei ole enne ravimvormi vahetust võimeline saama ühte kogu MabThera intravenoosse infusiooni annust, peab järgnevate tsüklite puhul jätkama MabThera intravenoosse ravimvormi kasutamist, kuni on edukalt manustatud intravenoosse infusiooni kogu annus. Seetõttu võib üleminek MabThera subkutaansele ravimvormile toimuda alles teise või edasise ravitsükli ajal.

Sarnaselt intravenoosse ravimvormiga tuleb MabThera subkutaanset ravimvormi manustada kogenud tervishoiutöötaja hoolika järelevalve all tingimustes, kus on koheseks kasutamiseks käepärast kõik vajalikud elustamisvahendid. Enne MabThera subkutaanse ravimvormi iga annuse manustamist tuleb alati premedikatsiooniks manustada analgeetikumi/antipüreetikumi ja antihistamiinikumi. Kaaluda võib ka premedikatsiooni glükokortikoididega.

Pärast MabThera subkutaanset manustamist tuleb patsiente jälgida vähemalt 15 minuti jooksul. Pikemat jälgimist võivad vajada patsiendid, kellel on suurenenud ülitundlikkusreaktsioonide tekkerisk.

Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid otsekohe ühendust oma raviarstiga, kui neil tekivad mis tahes ajal pärast ravimi manustamist raskele ülitundlikkusele või tsütokiini vabanemise sündroomile viitavad sümptomid.

Südame häired

MabThera'ga ravitud patsientidel on täheldatud stenokardia, südame rütmihäirete (kodade laperduse ja virvenduse), südamepuudulikkuse ja/või müokardiinfarkti teket. Seetõttu peab südamehaiguse anamneesiga ja/või kardiotoksilist kemoteraapiat saanud patsiente hoolikalt jälgima.

Hematoloogiline toksilisus

Kuigi MabThera monoteraapiaga ei kaasne müelosupressiivset toimet, peab olema ettevaatlik ravi määramisel patsientidele, kellel on neutrofiilide arv väiksem kui $1,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv alla $75 \times 10^9/l$, sest nende patsientidega on vähe kliinilisi kogemusi. MabThera't on kasutatud 21 patsiendil, kellel viidi läbi autoloogse luuüdi transplantaatsioon ning teistel oletatava luuüdi funktsiooni langusega riskigruppidel. Müelotoksilist toimet ei ilmnenud.

Ravi ajal MabThera'ga tuleb regulaarselt kontrollida täisvere pilti, sealhulgas neutrofiilide ja trombotsüütide arvu.

Infektsioonid

Ravi ajal MabThera'ga võivad tekkida tõsised infektsioonid, sh surmajuhtumid (vt lõik 4.8). MabThera't ei tohi manustada patsientidele, kellel on aktiivne, raskekujuline infektsioon (nt tuberkuloos, sepsis või oportunistlikud infektsioonid, vt lõik 4.3).

Arstid peavad ettevaatusega kaaluma MabThera kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis retsidiveeruvad või kroonilised infektsioonid või haigused, mis võivad veelgi soodustada raskekujulise infektsiooni teket (vt lõik 4.8).

MabThera't saavatel patsientidel on kirjeldatud B-hepatiidi reaktivatsiooni, sealhulgas surmaga lõppenud fulminantse hepatiidi juhtusid. Enamik neist patsientidest said ka tsütotoksilist kemoteraapiat. Enne MabThera'ga ravi alustamist tuleb kõikidele patsientidele teha skriining B-hepatiidi viiruse (HBV) suhtes. See peab sisaldama vähemalt HBsAg ja HBcAb määramist. Täiendavalt võib määrata teisi spetsiifilisi markereid vastavalt kohalikele juhistele. Aktiivse B-hepatiidiga patsiente ei tohi MabThera'ga ravida. Patsiendid, kellel on positiivne B-hepatiidi seroloogia (kas HBsAg või HBcAb), peavad enne ravi alustamist nõu pidama maksahaiguste ravile spetsialiseerunud arstiga ning neid tuleb jälgida ja ravida vastavalt kohalikule meditsiinitavale, et vältida B-hepatiidi reaktiveerumist.

MabThera turuletulekujärgsel kasutamisel mitte-Hodgkini lümfoomi (NHL) raviks on väga harva kirjeldatud PML-i juhtusid (vt lõik 4.8). Enamik patsiente oli saanud rituksimabi kombinatsioonis kemoteraapiaga või osana vereloome tüvirakkude siirdamisest.

Ritüksimabi kasutamise järgselt on teatatud enteroviiruslikust meningoentsefaliidist, sealhulgas surmlõppega juhtudest.

Infektsioonide seroloogilised testide valenegatiivsed tulemused

Infektsioonide seroloogiliste testide valenegatiivsete tulemuste riski tõttu tuleb kaaluda alternatiivsete diagnostiliste meetodite kasutamist patsientidel, kellel esinevad harvaesinevale infektsioonhaigusele, näiteks Lääne-Niiluse viirusele ja neuroborreliosisile viitavad sümptomid.

Immuniseerimine

Mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel ei ole uuritud MabThera'ga ravi järgse elusviirust sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust ning vaksineerimine elusviirust sisaldavate vaktsiinidega ei ole soovitatav. MabThera'ga ravitavad patsiendid võivad saada mitte-elusvaktsiine; samas võib väheneda immuunvastuse määr mitte-elusvaktsiinide suhtes. Mitterandomiseeritud uuringus oli monoterapiaga MabThera intravenooset ravimvormi saanud retsidiveerunud madala diferentseerumisastmega mitte-Hodgkini lümfoomi patsientidel tervete ravi mittesaanud kontrollisikutega võrreldes madalam immuunvastuse määr pärast vaksineerimist teetanuse antigeeniga (16% vs. 81%) ja KLH (*Keyhole Limpet Haemocyanin*) neoantigeeniga (4% vs. 69% hinnatuna antikehade tiitri > 2-kordse suurenemise järgi).

Keskmsed ravieelsed antikehade tiitrid antigeenide suhtes (*Streptococcus pneumoniae*, A-gripp, mumps, punetised ja tuulerõuged) püsisid vähemalt 6 kuud pärast ravi MabThera'ga.

Nahareaktsioonid

Kirjeldataud on raskeid nahareaktsioone, näiteks toksilist epidermaalse nekrolüüsi (Lyelli sündroomi) ja Stevensi-Johnsoni sündroomi, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Selliste reaktsioonide tekkimisel, mille puhul kahtlustatakse seost MabThera'ga, tuleb ravi püsivalt lõpetada.

Abiained

Ravim sisaldab 7,02 mg polüsorbaat 80 ühes 15 ml viaalis, mis vastab 0,6 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

MabThera võimalike koostoimete kohta on hetkel andmeid vähe.

MabThera'ga koosmanustamine ei tundunud mõjutavat fludarabiini või tsüklofosfamiidi farmakokineetikat. Lisaks ei olnud fludarabiinil või tsüklofosfamiidil ilmset mõju MabThera farmakokineetikale.

Inimese hiirevastaste antikehade või inimese ravimvastaste antikehade (HAMA/ADA) tiitriga patsientidel võivad teiste diagnostiliste või terapeutiliste monoklonaalsete antikehade kasutamisel tekkida allergilised või ülitundlikkusreaktsioonid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Kuna rituksimabi retentsiooniaeg on B-rakkude arvu langusega patsientidel pikk, peavad fertiilses eas naised ravi ajal MabThera'ga ja 12 kuud pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

IgG immunoglobuliinid läbivad teadaolevalt platsentaarbarjääri.

Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud B-rakkude arvu vastsündinutel, kelle emad on saanud ravi MabThera'ga. Rasedatega läbi viidud uuringutest ei ole saadud piisavaid ja hästi kontrollitud andmeid,

kuid mõnedel raseduse ajal MabThera't kasutanud emade lastel on kirjeldatud mööduvat B-rakkude arvu vähenemist ja lümfotsütopeeniat. Sarnaseid toimeid on täheldatud loomkatsetes (vt lõik 5.3). Seetõttu tohib MabThera't rasedatele naistele manustada ainult juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimaliku ohu.

Imetamine

Väheseid andmed rituksimabi eritumisest inimese rinnapiima näitavad, et rituksimabi kontsentratsioonid rinnapiimas on väga väikesed (imiku suhteline annus < 0,4%). Vähestel juhtudel, kui jälgiti rinnaga toidetud imikuid, kirjeldati normaalset kasvamist ja arengut kuni 2 aasta vanuseni. Neid andmeid on siiski vähe ja pikaajalised mõjud rinnaga toidetud lastele on veel teadmata, seetõttu ei ole imetamine soovitatav ravi ajal rituksimabiga ja optimaalselt 6 kuu jooksul pärast rituksimabiga ravi lõpetamist.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ilmnenud rituksimabi või rekombinantse inimese hüaluronidaasi (rHuPH20) kahjulikke toimeid reproduktiivorganitele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

MabThera toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud, kuid farmakoloogilise toime ja seni teatatud kõrvaltoimete põhjal ei mõjuta MabThera või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8. Kõrvaltoimed

Käesolevas lõigus sisalduv teave kehtib MabThera kasutamise kohta onkoloogias. Autoimmuunhaigustega seotud teave vt MabThera intravenoosse ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõte.

Ohutusandmete kokkuvõte

Arendusprogrammi käigus oli MabThera subkutaanse ravimvormi ohutusprofiil võrreldav intravenoosse ravimvormi omaga, välja arvatud lokaalsed nahareaktsioonid. MabThera subkutaanset ravimvormi saanud patsientidel esines lokaalseid nahareaktsioone, sh süstekoha reaktsioone väga sageli. III faasi uuringus SABRINA (BO22334) kirjeldati lokaalseid nahareaktsioone kuni 20%-l MabThera subkutaanset ravimvormi saanud patsientidest. Kõige sagedasemad lokaalsed nahareaktsioonid MabThera subkutaanse ravimvormi rühmas olid süstekoha punetus (13%), süstekoha valu (7%) ja süstekoha turse (4%). Subkutaanse manustamise järgselt täheldatud reaktsioonid olid kerged või möödukad, välja arvatud ühel patsiendil, kes teatas 3. raskusastme lokaalsest nahareaktsioonist (süsteekoha lööve) pärast esimest MabThera subkutaanset manustamist (2. tsükkel). MabThera subkutaanse ravimvormi rühmas esines mis tahes raskusastme lokaalseid nahareaktsioone kõige sagedamini esimese subkutaanse tsükli (2. tsükli) jooksul, millele järgnes teine tsükkel ning järgnevate süstide puhul esinemissagedus vähenes.

MabThera subkutaanse ravimvormi kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimed

MabThera subkutaanse ravimvormiga seotud ägedate manustamisega seotud reaktsioonide tekkeriski hinnati kahes avatud uuringus follikulaarse lümfoomiga patsientidel induksioon- ja säilitusravi ajal (SABRINA/BO22334) ning ainult säilitusravi ajal (SparkThera/BP22333). Uuringus SABRINA kirjeldati MabThera subkutaanse ravimvormi manustamise järgselt raskeid (≥ 3 . raskusastme) manustamisega seotud reaktsioone kahel patsiendil (2%). Nendeks reaktsioonideks olid 3. raskusastme süstekoha lööve ja suukuivus. Uuringus SparkThera raskeid manustamisega seotud kõrvaltoimeid ei kirjeldatud.

MabThera intravenoosse ravimvormi kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimed

Mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfoidse leukeemia korral saadud andmed

MabThera üldine ohutusprofiil mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfoidse leukeemia korral põhineb kliinilistes uuringutes osalenud patsientidelt ja turuletulekujärgsel perioodil saadud andmetel. Need patsiendid said MabThera't monoterapiana (induktsioonravina või säilitusravina pärast induktsioonravi) või kombinatsioonis kemoterapiaga.

MabThera'ga ravi saanud patsientidel kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid infusiooniga seotud reaktsioonid, mis ilmnesisid enamikel patsientidel esimese infusiooni ajal. Infusiooniga seotud sümptomite esinemissagedus väheneb oluliselt järgnevate infektsioonide puhul ning pärast MabThera kaheksa annuse manustamist on see alla 1%.

Infektsioonid (peamiselt bakteriaalsed ja viirusinfektsioonid) tekkisid kliinilise uuringute käigus ligikaudu 30...55% mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidest ja 30...50% patsientidest kroonilise lümfoidse leukeemia kliinilises uuringus.

Kõige sagedamini kirjeldatud või täheldatud tõsised kõrvaltoimed olid järgmised:

- Infusiooniga seotud reaktsioonid (sh tsütokiini vabanemise sündroom, tuumorilähustussündroom), vt lõik 4.4.
- Infektsioonid, vt lõik 4.4.
- Kardiovaskulaarsed häired, vt lõik 4.4.

Muud kirjeldatud tõsised kõrvaltoimed on B-hepatiidi reaktivatsioon ja PML (vt lõik 4.4).

Tabelis 1 on esitatud kokkuvõtte MabThera monoterapiat või kemoterapiat kombineeritud ravi puhul kirjeldatud kõrvaltoimete esinemissagedustest. Esinemissagedused on defineeritud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Ainult turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed ja kõrvaltoimed, mille puhul ei olnud võimalik kindlaks määrata esinemissagedust, on loetletud tulbas „teadmata“, vt allmärkused.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabel 1 Kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel, kes said MabThera monoterapiat/säilitusravi või kombineeritud ravi kemoterapiaga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	bakteriaalsed infektsioonid, viirus- infektsioonid, *bronhiit	sepsis, *pneumoonia, *palavikuga kulgev infektsioon, *herpes zoster, *hingamisteede infektsioon, seennakkused, ebaselge etioloogiaga infektsioonid, *äge bronhiit, *sinusiit, B-hepatiit ¹		tõsine viirus- infektsioon ² , pneumocystis jirovecii pneumoonia	progresseeruv multifokaalne leuko- entsefalopaati a	entero- viiruslik meningo- entsefaliit ^{2, 3}

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	neutropeenia, leukopeenia, +febrilne neutropeenia, +trombo- tsütopeenia	aneemia, +pansütopeenia, +granulo- tsütopeenia	hüübimis- häired, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, lümf- adenopaatia		IgM taseme mööduv suurenemine seerumis ⁴	hilist tüüpi neutropeenia ⁴
Immuun- süsteemi häired	infusiooniga seotud reaktsioonid ⁵ , angioödeem	ülitundlikkus		anafülaksia	tuumori lüüsi sündroom, tsütokiini vabanemise sündroom ⁵ , seerumtõbi	infusiooniga seotud äge pöörduv trombo- tsütopeenia ⁵
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüperglükeemia, kehakaalu vähenemine, perifeersed tursed, näo turse, LDH aktiivsuse suurenemine, hüpokaltseemia				
Psühhiaatri- lised häired			depressioon, närvilisus			
Närvisüsteemi häired		paresteesia, hüpesteesia, agitatsioon, unetus, vasodilatsioon, pearinglus, ärevus	maitsehäire		perifeerne neuropaatia, nägemisnärv paralüüs ⁶	kraniaalne neuropaatia, muude aistingute kaotus ⁶
Silma kahjustused		lakrimatsiooni- häire, konjunktiviit			tugev nägemis- teravuse langus ⁶	
Kõrva ja labürindi kahjustused		kohin kõrvus, kõrvavalu				kuulmis- langus ⁶
Südame häired		+müokardiinfarkt ^{5, 7} , arütmia, +kodade virvendus, tahhükardia, +südame häire	+vasaku vatsakese puudulikkus, +supra- ventrikulaarne tahhükardia, +ventrikulaarne tahhükardia, +stenokardia, +müokardi isheemia, bradükardia	rasked kardiaalsed häired ^{5, 7}	südame- puudulikkus ^{5, 7}	
Vaskulaarsed häired		hüpertensioon, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon			vaskuliit (peamiselt naha), leukotsüto- klastiline vaskuliit	
Respiratoor- sed, rindkere ja mediastiinumi häired		bronhospasm ⁵ , respiratoorne haigus, rindkerevalu, hingeldus, köha suurenemine, nohu	astma, oblitereeruv bronhioliit, kopsukahjustus , hüpoksia	inter- stitsiaalne kopsuhaigus ⁸	hingamis- puudulikkus ⁵	kopsu- infiltraadid

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Seedetrakti häired	iiveldus	oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, düsfaagia, stomatiit, kõhukinnisus, düspepsia, isutus, kurguärritus	kõhu suurenemine		seedetrakti perforatsioon ⁸	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sügelus, lööve, +alopecia	urtikaaria, higistamine, öine higistamine, +nahakahjustus			rasked villilised naha- reaktsioonid, Stevensi- Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom) ⁸	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		lihastoonuse tõus, lihasvalu, liigesvalu, seljavalu, kaelavalu, valu				
Neerude ja kuseteede häired					neeru- puudulikkus ⁵	
Üldised häired ja manustamis- koha reaktsioonid	palavik, külmavärinad, asteenia, peavalu	kasvajavalu, õhetus, halb enestunne, külmäsündroom, +väsimus, +värisemine, +hulgiorgan- puudulikkus ⁵	infusioonikoha valu			
Uuringud	IgG taseme langus					

Iga kõrvaltoime puhul on esinemissagedus saadud kõigi raskusastmete (kerged kuni rasked) reaktsioonide põhjal, välja arvatud „+“-märgiga kõrvaltoimed, mille puhul põhineb esinemissagedus ainult raskekujulistel (≥ 3 raskusaste NCI üldiste toksilisuse kriteeriumide põhjal) reaktsioonidel. Esitatud on uuringutes täheldatud suurim esinemissagedus.

¹ sisaldab reaktivatsiooni juhtusid ja esmaseid infektsioone; esinemissagedus baseerub R-FC skeemil retsidiveerunud/refraktaarse KLL korral

² vt ka infektsioonide lõik allpool

³ täheldatud turuletulekujärgse järelevalve käigus

⁴ vt ka hematoloogiliste kõrvaltoimete lõik allpool

⁵ vt ka infusiooniga seotud reaktsioonide lõik allpool. Harva on kirjeldatud surmaga lõppenud juhtusid

⁶ kraniaalse neuropaatia sümptomid. Ilmnesid erinevatel aegadel kuni mitme kuu jooksul pärast MabThera'ga ravi lõpetamist

⁷ neid on täheldatud peamiselt olemasoleva südamehaigusega ja/või kardiotoksilist kemoterapiat saanud patsientidel ning need olid enamasti seotud infusiooniga seotud reaktsioonidega

⁸ hõlmab surmaga lõppenud juhtusid

Järgmisi reaktsioone on kliinilistes uuringutes kirjeldatud kui kõrvaltoimeid, kuid neid esines MabThera-rühmades sarnase või väiksema esinemissagedusega kui kontrollrühmades: hematoloogiline toksilisus, neutropeeniline infektsioon, kuseteede infektsioon, tundehäire, palavik.

Infusiooniga seotud reaktsioonile viitavaid sümptomeid on kirjeldatud enam kui 50%-l MabThera intravenoosse ravimvormi kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest ning peamiselt esimese infusiooni ajal, tavaliselt esimese 1...2 tunni jooksul. Nendeks sümptomiteks olid põhiliselt palavik, külmavärinad ja lihaskangus. Muudeks sümptomiteks olid õhetus, angioödeem, bronhospasm, oksendamine, iiveldus, urtikaaria/lööve, väsimus, peavalu, kurguärritus, nohu, sügelus, valu, tahhükardia, hüpertensioon, hüpotsensioon, hingeldus, düspepsia, asteenia ja tuumori lüüsi sündroomi

tunnused. Rasked infusiooniga seotud reaktsioonid (nagu bronhospasm, hüpotensioon) tekkisid kuni 12%-l juhtudest. Mõningatel juhtudel kirjeldatud täiendavad reaktsioonid olid müokardiinfarkt, kodade virvendus, kopsuturse ning äge pöörduv trombotsütopeenia. Väiksema või teadmata esinemissagedusega on kirjeldatud olemasoleva südamehaiguse (nt stenokardia või südame paispuudulikkuse) halvenemist või raskeid kardiaalsete häireid (südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, kodade virvendus), kopsuturset, hulgiorganpuudulikkust, tuumori lüüsi sündroomi, tsütokiini vabanemise sündroomi, neerupuudulikkust ja hingamispuudulikkust. Infusiooniga seotud sümptomite esinemissagedus vähenes oluliselt järgnevate veeniinfusioonide puhul ning MabThera ('t sisaldava) ravi kaheksanda tsükli puhul on see < 1%.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

MabThera kutsus ligikaudu 70...80%-l patsientidest esile B-rakkude arvu vähenemise, kuid seerumi immunoglobuliinide sisaldus langes vaid vähestel patsientidel.

Randomiseeritud uuringute MabThera't sisaldavates rühmades kirjeldati suurema esinemissagedusega piirdunud *Candida* infektsioone ja *herpes zoster*'it. Raskeid infektsioone kirjeldati ligikaudu 4%-l MabThera monoterapiat saanud patsientidest. Kuni 2 aastat kestnud MabThera säilitusravi jooksul täheldati infektsioonide üldise (sh 3. või 4. raskusastme infektsioonide) esinemissageduse suurenemist võrreldes vaatlusrühmaga. 2-aastase raviperioodi jooksul kirjeldatud infektsioonide osas kumulatiivset toksilisust ei esinenud. Lisaks on ravi ajal MabThera'ga kirjeldatud muid raskekujulisi viirusinfektsioone (nii esmaseid, reaktiveerumisi kui ägenemisi), millest mõned lõppesid surmaga. Enamik patsiente oli MabThera't saanud kombinatsioonis kemoterapiaga või osana vereloome tüvirakkude siirdamisest. Nendeks raskekujulisteks viirusinfektsioonideks on näiteks herpesviiruste (tsütomegaloviirus, *varicella zoster* viirus ja *herpes simplex* viirus), JC-viiruse (PML), enteroviiruse (meningoentsefaliit) ja C-hepatiidi viiruse poolt põhjustatud infektsioonid (vt lõik 4.4). Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud ka surmaga lõppenud PML-i juhtusid, mis tekkisid pärast haiguse progresseerumist ja korduvat ravi. Kirjeldatud on B-hepatiidi reaktivatsiooni juhtusid, mis ilmnedid enamasti MabThera't kombinatsioonis tsütotoksilise kemoterapiaga saanud patsientidel. Olemasoleva Kaposi sarkoomiga MabThera't saanud patsientidel on täheldatud Kaposi sarkoomi progresseerumist. Need juhud ilmnedid ravimi kasutamisel registreerimata näidustustel ning enamik patsiente olid HIV positiivsed.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes, kus MabThera monoterapiat manustati 4 nädala jooksul, tekkisid vähestel patsientidel hematoloogilised kõrvaltoimed, mis olid tavaliselt kerged ja mööduvad. Rasket (3./4. raskusastme) neutropeeniat kirjeldati 4,2%, aneemiat 1,1% ja trombotsütopeeniat 1,7% patsientidest. Kuni 2 aastat kestnud MabThera säilitusravi jooksul kirjeldati leukopeeniat (5% vs. 2%, 3./4. raskusaste) ja neutropeeniat (10% vs. 4%, 3./4. raskusaste) suurema esinemissagedusega kui vaatlusrühmas. Trombotsütopeenia esinemissagedus oli väike (< 1%, 3./4. raskusaste) ning ei erinenud ravigruppide vahel. Ravikuuri jooksul uuringutes, kus MabThera't kasutati kombinatsioonis kemoterapiaga, oli 3./4. raskusastme leukopeenia (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%) ja neutropeenia (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%) esinemissagedus tavaliselt suurem kui ainult kemoterapia puhul. Kuid MabThera't ja kemoterapiat saanud patsientidel täheldatud neutropeenia suurem esinemissagedus ei olnud seotud infektsioonide ja infestatsioonide suurema esinemissagedusega võrreldes ainult kemoterapiat saanud patsientidega. Aneemia esinemissageduse osas erinevused puudusid. Kirjeldatud on mõningaid hilist tüüpi neutropeenia juhtusid, mis ilmnedid rohkem kui neli nädalat pärast MabThera viimast infusiooni.

MabThera uuringutes Waldenströmi makroglobulineemiaga patsientidel on ravi alustamise järgselt täheldatud IgM sisalduse mööduvat suurenemist seerumis, mis võib olla seotud hüperviskoossuse ja sellega kaasnevate sümptomitega. Mööduv IgM sisalduse suurenemine taandus tavaliselt vähemalt ravieelse väärtuseni 4 kuu jooksul.

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

MabThera monoterapia kliinilistes uuringutes kirjeldati kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid 18,8%-l patsientidest ning kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid hüpotensioon ja hüpertensioon. Infusiooni ajal kirjeldati 3. või 4. raskusastme südame rütmihäireid (sh ventrikulaarset ja supraventrikulaarset tahhükardiat) ja stenokardiat. Säilitusravi ajal oli 3./4. raskusastme südame häirete esinemissagedus võrreldav MabThera ja vaatlusrühma patsientidel. Südame häireid kirjeldati tõsiste kõrvaltoimetena (sh kodade virvendus, müokardiinfarkt, vasaku vatsakese puudulikkus, müokardi isheemia) 3%-l MabThera'ga ravitud patsientidest võrreldes < 1%-ga vaatlusrühmas. Uuringutes, kus hinnati MabThera't kombinatsioonis kemoterapiaga, oli 3. ja 4. raskusastme südame rütmihäirete, peamiselt supraventrikulaarsete arütmiate (nagu tahhükardia ja kodade laperduse/virvenduse) esinemissagedus suurem R-CHOP rühmas (14 patsienti, 6,9%) võrreldes CHOP rühmaga (3 patsienti, 1,5%). Kõik need rütmihäired tekkisid kas MabThera infusiooni foonil või olid seotud soodustavate seisunditega, nagu palavik, infektsioon, äge müokardiinfarkt või olemasolev respiratoorne ja kardiovaskulaarne haigus. Muude 3. ja 4. raskusastme südame häirete (sh südamepuudulikkuse, müokardi haiguse ja koronaartõve ilmingute) esinemissagedus ei erinenud R-CHOP ja CHOP rühmas.

Respiratoorne süsteem

Kirjeldatud on interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtusid, millest mõned on lõppenud surmaga.

Närvisüsteemi häired

Raviperioodi jooksul (induktsioonravi faas sisaldas R-CHOP ravi kõige rohkem kaheksa tsükli puhul) tekkisid neljal R-CHOP ravi saanud patsiendil (2%), kellel kõigil esinesid kardiovaskulaarsed riskifaktorid, esimese ravitsükli ajal trombemboolsed tserebrovaskulaarsed tüsistused. Muude trombemboolsete tüsistuste esinemissageduse osas puudus erinevus ravirühmade vahel. Kolmel CHOP rühma patsiendil (1,5%) tekkisid aga tserebrovaskulaarsed tüsistused, mis kõik ilmnesisid jälgimisperioodi jooksul.

Kirjeldatud on pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (PRES) / pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi (RPLS) juhtusid. Nähtudeks ja sümptomiteks olid nägemishäired, peavalu, krampid ja vaimse seisundi muutused koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES/RPLS diagnoosi peab kinnitama aju piltidiagnostika. Kirjeldatud juhtude puhul esinesid teadaolevad riskitegurid, sealhulgas patsiendi põhihaigus, hüpertensioon, immuunsupressiivne ravi ja/või kemoterapia.

Seedetrakti häired

MabThera't mitte-Hodgkini lümfoomi (NHL) raviks saanud patsientidel on täheldatud seedetrakti perforatsiooni teket, mis on mõnedel juhtudel lõppenud surmaga. Enamikel nimetatud juhtudel manustati MabThera't koos kemoterapiaga.

IgG tase

Retsidiveerinud/refraktaarse follikulaarse lümfoomi MabThera säilitusravi hindavas kliinilises uuringus oli pärast induktsioonravi IgG taseme mediaan madalam normivahemiku alumisest piirist (< 7 g/l) nii vaatlus- kui MabThera rühmas. Vaatlusrühmas suurenes IgG taseme mediaan seejärel üle normivahemiku alampiiri, kuid püsis MabThera'ga ravi jooksul muutumatuna. MabThera rühmas oli 2-aastase raviperioodi jooksul normivahemiku alumisest piirist madalama IgG tasemega patsiente 60%, vaatlusrühmas see protsent vähenes (36% kahe aasta möödudes).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harva on kirjeldatud toksilist epidermaalset nekrolüüsi (Lyelli sündroomi) ja Stevensi-Johnsoni sündroomi, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga.

Patsientide erirühmad – MabThera monoterapia

Eakad (65-aastased ja vanemad):

Igasuguse raskusastme kõrvaltoimete ja 3./4. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane eakatel ja noorematel (alla 65-aastased) patsientidel.

Laialt levinud haigus:

Ulatusliku haigusega patsientidel esines 3./4. raskusastme kõrvaltoimeid rohkem kui ulatusliku haigusega patsientidel (25,6% vs. 15,4%). Igasuguse raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli nendes kahes rühmas sarnane.

Kordusravi:

Kordusravi saanud patsientide puhul kirjeldatud kõrvaltoimete esinemine oli võrreldav MabThera'ga ravi esmakordselt saanud patsientidega (kõik raskusastmed ja 3./4. raskusastme kõrvaltoimed).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

MabThera intravenoosse ravimvormi soovitatud annusest suuremate annuste kliinilistes uuringutes kasutamise kogemus on vähene. Inimestel seni testitud MabThera suurim intravenoosne annus on 5000 mg (2250 mg/m²), mida testiti annuse suurendamise uuringus kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel. Täiendavaid ohutussignaale ei tuvastatud.

Üleannustamise korral tuleb infusioon kohe katkestada ja patsienti hoolikalt jälgida.

MabThera subkutaanse ravimvormi uuringus SABRINA (BO22334) manustati kolmele patsiendile kogemata subkutaanset ravimvormi intravenoosel teel kuni rituksimabi maksimaalse annuseni 2780 mg ilma ebasoodsa toime ilmnemiseta.

Üleannustamise või ravivea korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud viit MabThera üleannustamise juhtu. Kolme juhuga kõrvaltoimeid ei kaasnud. Kaks kirjeldatud kõrvaltoimet olid gripitaolised sümptomid rituksimabi 1,8 g annuse manustamisel ja surmaga lõppenud hingamispuudulikkus rituksimabi 2 g annuse puhul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FA01

MabThera subkutaanne ravimvorm sisaldab rekombinantset inimese hüaluronidaasi (rHuPH20). See on ensüüm, mida kasutatakse samaaegselt subkutaanselt manustatavate ravimite dispersiooni ja imendumise suurendamiseks.

Toimemehhanism

Rituksimab seondub spetsiifiliselt transmembraanse antigeeniga. See glükosüleerimata fosfoproteiin, mida nimetatakse CD20-ks, paikneb pre-B-lümfotsüütidel ja küpsetel B-lümfotsüütidel. See antigeen on ekspresseeritud enam kui 95%-l kõikidest B-rakulistest mitte-Hodgkini lümfoomidest.

CD20 on leitud nii normaalsetel kui pahaloomulistel B-rakkudel, kuid mitte kunagi vereleome tüvirakkudel, pro-B-lümfotsüütidel, normaalsetel plasmarakkudel või normaalsete kudede rakkudel. Antigeen ei internaliseeru (ei lähe rakku sisse) ega kao raku pinnalt antikehaga seondumisel. CD20 ei ringle vereplasmas vaba antigeenina ja seetõttu ei konkureeri antikehade seondumiskohtadele.

Rituksimabi Fab domeen seondub CD20 antigeeniga B-lümfotsüütidel ja Fc domeen võib mõjutada immuunreaktsioone, mis vahendavad B-rakkude lüüsimist. Efektor-vahendatud raku lüüsi võimalikeks

mehhanismideks on komplemendist sõltuv tsütotoksiline reaktsioon, mis on tingitud C1q seondumisest, ja antikehadest sõltuv tsütotoksiline reaktsioon, mis on vahendatud ühe või enama granulotsüütide, makrofaagide ja killer-rakkude pinnal paikneva Fcγ retseptori poolt. Samuti on näidatud, et rituksimabi seondumine B-lümfotsüütide pinnal asuval CD20 antigeenile põhjustab raku surma apoptoosi teel.

Farmakodünaamilised toimed

MabThera esimese annuse manustamise järgselt langes perifeersetes B-rakkude arv alla normi. Pahaloomuliste hematoloogiliste kasvaja tõttu ravitud patsientidel hakkas B-rakkude arv taastuma 6 ravikuu jooksul ning üldjuhul normaliseerus 12 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist, kuigi mõnel patsiendil võib selleks kuluda kauem aega (kuni mediaanselt 23-kuulise taastumisaegani pärast induktsioonravi). Reumatoidartriidiga patsientidel täheldati pärast kahte 14-päevase intervalliga manustatud MabThera 1000 mg infusiooni perifeerse vere B-rakkude arvu kohest langust. Perifeerse vere B-rakkude arv hakkab suurenema alates 24. nädalast ja enamikel patsientidel täheldatakse normaliseerumist 40. nädalaks sõltumata sellest, kas MabThera't manustati monoteraapiana või kombinatsioonis metotreksaadiga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

MabThera subkutaanse ravimvormi kliiniline efektiivsus ja ohutus mitte-Hodgkini lümfoomi korral

MabThera subkutaanse ravimvormi kliiniline efektiivsus ja ohutus mitte-Hodgkini lümfoomi korral põhineb follikulaarse lümfoomiga (FL) patsientidel läbi viidud III faasi kliinilisest uuringust (SABRINA BO22334) ja FL patsientidel läbi viidud Ib faasi annuse leidmise/annuse kinnitamise uuringust (SparkThera BP22333) saadud andmetel. Uuringu BP22333 tulemused on esitatud lõigus 5.2.

Uuring BO22334 (SABRINA)

Kahe perioodiga III faasi rühvusvaheline, mitmekeskuseline, randomiseeritud, kontrollitud avatud uuring viidi läbi eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomiga patsientidel, et uurida koos CHOP või CVP raviga manustatud MabThera subkutaanse ravimvormi farmakokineetilise profiili, efektiivsuse ja ohutuse samaväärsust võrreldes koos CHOP või CVP raviga manustatud MabThera intravenoosse ravimvormiga.

Esimese perioodi eesmärk oli kindlaks teha rituksimabi subkutaanne annus, mis andis MabThera intravenoosse ravimvormiga võrreldava minimaalse kontsentratsiooni seerumis (C_{min}), kui seda manustati osana induktsioonravist iga 3 nädala järel (vt lõik 5.2). Esimese perioodi kaasati varem ravi mittesaanud I, II või IIIa staadiumi CD20-positiivse follikulaarse lümfoomiga (FL) patsiendid (n=127).

Teise perioodi eesmärk oli anda täiendavaid efektiivsus- ja ohutusandmeid rituksimabi subkutaanse ravimvormi kohta võrreldes intravenoosse ravimvormiga, kasutades esimeses perioodis kindlaks määratud 1400 mg subkutaanset annust. Teise perioodi kaasati varem ravi mittesaanud I, II või IIIa staadiumi CD20-positiivse follikulaarse lümfoomiga patsiendid (n=283).

Uuringu üldine ülesehitus oli identne mõlema perioodi vahel ning patsiendid randomiseeriti järgmisesse kahte ravirühma:

- MabThera subkutaanne ravimvorm (n=205): esimene tsükkel MabThera intravenoosse ravimvormiga pluss 7 tsüklit MabThera subkutaanse ravimvormiga kombinatsioonis kuni 8 tsükli CHOP või CVP kemoteraapiaga, manustatuna iga 3 nädala järel.

MabThera intravenooset ravimvormi kasutati tavalises annuses 375 mg/m² kehapiinna kohta.

MabThera subkutaanset ravimvormi manustati fikseeritud annuses 1400 mg.

Vähemalt osalise ravivastuse saavutanud patsiendid alustasid säilitusravi MabThera subkutaanse ravimvormiga, mida manustati iga 8 nädala järel 24 kuu vältel.

- MabThera intravenoosne ravimvorm (n=205): 8 tsükli MabThera intravenoosse ravimvormiga kombinatsioonis kuni 8 tsükli CHOP või CVP kemoteeraapiaga, manustatuna iga 3 nädala järel. MabThera intravenooset ravimvormi kasutati tavalises annuses 375 mg/m². Vähemalt osalise ravivastuse saavutanud patsiendid alustasid säilitusravi MabThera intravenoosse ravimvormiga, mida manustati iga 8 nädala järel 24 kuu vältel.

Tabelis 2 on toodud SABRINA esimeses ja teises perioodis osalenud 410 patsiendi koondanalüüsi põhilised efektiivsustulemused.

Tabel 2 SABRINA (BO22334) efektiivsustulemused (ravikavatsuslik [ITT] populatsioon)

		Ühendatud perioodid 1 & 2 N = 410	
		Rituksimabi intravenoosne ravimvorm (n = 205)	Rituksimabi subkutaanne ravimvorm (n = 205)
ORR^a	Punkthinnang	84,94% (n = 174)	84,4% (n = 173)
	95% CI	[79,2%; 89,5%]	[78,7%; 89,1%]
CRR^a	Punkthinnang	31,7% (n = 65)	32,2% (n = 66)
	95% CI	[25,4%; 38,6%]	[25,9%; 39,1%]
PFS^b	PFS sündmusega patsientide protsent	34,6% (n = 71)	31,7% (n = 65)
	Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,90 [0,64%; 1,26%]	

ORR – üldine ravivastuse määr

CRR – täieliku ravivastuse määr

PFS – progressioonivaba elulemus (sündmuste – haiguse progresseerumise/retsidiivi või mis tahes põhjusel surma – protsent)

^a – induktsioonravi lõpus

^b – lõpliku analüüsi ajal (järelkontrolli mediaan 58 kuud)

Uurivad analüüsid näitasid, et ravivastuse määrad ei olnud BSA, kemoteeraapia ja soo alarühmades märkimisväärselt erinevad ITT populatsioonist.

Immunogeensus

MabThera subkutaanse ravimvormi arendusprogrammist saadud andmed näitavad, et rituksimabi vastaste antikehade teke oli subkutaanse manustamise järgselt võrreldav pärast intravenooset manustamist täheldatuga. Uuringus SABRINA (BO22334) oli ravist tingitud rituksimabi vastaste antikehade esinemissagedus väike ning sarnane intravenoosse ja subkutaanse ravimvormi rühmades (vastavalt 1,9% vs. 2%). Ravist tingitud rHuPH20 vastaste antikehade esinemissagedus oli intravenoosse ravimvormi rühmas 8% ja subkutaanse ravimvormi rühmas 15% ning ühelgi positiivse rHuPH20 vastaste antikehade leiuga patsiendil ei täheldatud positiivset neutraliseerivate antikehade leidu.

rHuPH20 vastaste antikehade leiuga patsientide üldine protsent püsis muutumatuna järelkontrolli perioodi jooksul mõlemas kohordis. MabThera subkutaanse ravimvormi manustamise järgse rituksimabi vastaste antikehade või rHuPH20 vastaste antikehade tekke kliiniline tähtsus on teadmata. Rituksimabi või rHuPH20-vastaste antikehade leiul puudus selge mõju ohutusele või efektiivsusele.

MabThera infusioonilahuse kontsentradi kliiniline efektiivsus ja ohutus mitte-Hodgkini lümfoomi korral

Follikulaarne lümfoom

Esmakordne ravi, kombinatsioon kemoterapiaga

Avatud randomiseeritud uuringus osales kokku 322 varem ravi mittesaanud follikulaarse lümfoomiga patsienti, kes randomiseeriti saama CVP-kemoterapiat (tsüklofosfamiid 750 mg/m², vinkristiin 1,4 mg/m² kuni maksimaalselt 2 mg 1. päeval ja prednisoloon 40 mg/m² ööpäevas 1. kuni 5. päeval), 8 tsükli iga 3 nädala järel või MabThera't 375 mg/m² kombinatsioonis CVP-ga (R-CVP). MabThera't manustati iga ravitsükli esimesel päeval. Ravi sai ja efektiivsuse suhtes analüüsiti kokku 321 patsienti (162 R-CVP, 159 CVP). Patsientide järelkontrolli mediaan oli 53 kuud. R-CVP oli oluliselt parem CVP ravist esmase tulemusnäitaja osas, milleks oli aeg ravivastuse kadumiseni (27 kuud vs. 6,6 kuud, $p < 0,0001$, logaritmiline astaktest). Ravile allunud tuumoriga (CR, Cru, PR) patsientide osakaal oli oluliselt suurem ($p < 0,0001$ hii-ruut-test) R-CVP grupis (80,9%) kui CVP grupis (57,2%). R-CVP ravi pikendas CVP-ga võrreldes oluliselt haiguse progresseerumise või surmani kulunud aega, mis oli vastavalt 33,6 kuud ja 14,7 kuud ($p < 0,0001$, logaritmiline astaktest). Ravivastuse kestuse mediaan R-CVP grupis oli 37,7 kuud ja CVP grupis 13,5 kuud ($p < 0,0001$, logaritmiline astaktest).

Ravigruppide vaheline erinevus üldise elulemuse osas oli kliiniliselt oluline ($p=0,029$, keskuse järgi stratifitseeritud logaritmiline astaktest): 53 kuu möödudes oli elulemus R-CVP grupis 80,9% ja CVP grupis 71,1%.

Tulemused kolmest muust randomiseeritud uuringust, kus MabThera't kasutati kombinatsioonis muu kemoterapia skeemiga kui CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferoon- α), on samuti näidanud ravivastuse määra, ajast sõltuvate parameetrite ja ka üldise elulemuse olulist paranemist. Kõigi nelja uuringu tähtsaimad tulemused on kokku võetud tabelis 3.

Tabel 3 Kokkuvõte tähtsaimatest tulemustest, mis saadi neljast III faasi randomiseeritud uuringust, mis hindasid MabThera efektiivsust koos erinevate kemoteraapia skeemidega follikulaarse lümfoomi ravis

Uuring	Ravi, n	Järelkontrolli kestuse mediaan, kuud	Üldine ravivastuse määr, %	Täielik ravivastus, %	TTF/PFS/ EFS mediaan kuud	OS määrad, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	TTP mediaan: 14,7 33,6 P<0,0001	53 kuud 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	TTF mediaan: 2,6 aastat Saavutamata p < 0,001	18 kuud 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	PFS mediaan: 28,8 Saavutamata p < 0,0001	48 kuud 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	EFS mediaan: 36 Saavutamata p < 0,0001	42 kuud 84 91 p = 0,029

EFS – Haigusvaba elulemus

TTP – Aeg haiguse progresseerumise või surmani

PFS – Progressioonivaba elulemus

TTF – Aeg ravi efektiivsuse kadumiseni

OS määrad – elulemuse näitajad analüüside ajal

Säilitusravi

Eelnevalt ravimata follikulaarne lümfoom

Prospektiivses, avatud, rahvusvahelises, mitmekeskuselises III faasi uuringus said 1193 eelnevalt ravimata kaugelearenenud follikulaarse lümfoomiga patsienti induktsioonravi skeemi R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) või R-FCM (n=44) vastavalt uurijate valikule. Kokku 1078 patsienti reageeris induktsioonravile, kellest 1018 randomiseeriti MabThera säilitusravi gruppi (n=505) või vaatlusgruppi (n=513). Kahe ravigrupi esialgsed tunnused ja haiguse staatus olid tasakaalus. MabThera säilitusravi koosnes ühest MabThera infusioonist 375 mg/m² kehapiinna kohta iga 2 kuu järel kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt kahe aasta jooksul.

Eelnevalt määratletud esmane analüüs viidi läbi mediaanselt 25-kuulise vaatlusperioodina alates randomiseerimisest. MabThera säilitusravi tulemusena saavutati esmase tulemusnäitaja – uurija poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse (PFS) – kliiniliselt ja statistiliselt oluline paranemine võrreldes eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomiga patsientide vaatlusgrupiga (tabel 4).

MabThera säilitusravist saadavat olulist kasu täheldati esmasel analüüsil ka teiste tulemusnäitajate osas, milleks olid haigusvaba elulemus (EFS), aeg järgmise lümfoomiravini (TNLT), aeg järgmise kemoteraapieni (TNCT) ja üldine ravivastuse määr (ORR) (tabel 4).

Uuringus osalenud patsientide pikendatud järelkontrolli andmed (järelkontrolli mediaan 9 aastat) kinnitasid MabThera säilitusravi pikaajalist kasu PFS, EFS, TNLT ja TNCT puhul (tabel 4).

Tabel 4 Ülevaade efektiivsuse tulemustest MabThera säilitus- vs. vaatlusperioodi kohta protokolliga määratud esmasanalüüsil ja pärast mediaanselt 9-aastast järelkontrolli (lõplik analüüs)

	Esmane analüüs (mediaan FU: 25 kuud)		Lõplik analüüs (mediaan FU: 9,0 aastat)	
	Vaatlus N=513	MabThera N=505	Vaatlus N=513	MabThera N=505
Esmane efektiivsus				
Progressioonivaba elulemus (mediaan)	NR	NR	4,06 aastat	10,49 aastat
log-rank p-väärtus	<0,0001		<0,0001	
riskitiheduste suhe (95% CI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
riski vähenemine	50%		39%	
Teisene efektiivsus				
Üldine elulemus (mediaan)	NR	NR	NR	NR
log-rank p-väärtus	0,7246		0,7948	
riskitiheduste suhe (95% CI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
riski vähenemine	11%		-6%	
Sündmusvaba elulemus (mediaan)	38 kuud	NR	4,04 aastat	9,25 aastat
log-rank p-väärtus	<0,0001		<0,0001	
riskitiheduste suhe (95% CI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
riski vähendamine	46%		36%	
TNLT (mediaan)	NR	NR	6,11 aastat	NR
log-rank p-väärtus	0,0003		<0,0001	
riski suhe (95% CI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
riski vähenemine	39%		34%	
TNCT (median)	NR	NR	9,32 aastat	NR
log-rank p-väärtus	0,0011		0,0004	
riskitiheduste suhe (95% CI)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
riski vähenemine	40%		39%	
Üldine ravivastus *	55%	74%	61%	79%
hii-ruudu p väärtus	<0,0001		<0,0001	
koefitsient (95% CI)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Täielik ravivastus (CR/Cru)*	48%	67%	53%	72%
hii-ruudu p väärtus	<0,0001		<0,0001	
Šansside suhe (95% CI)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* säilitusravi / vaatluse lõpus; lõplikud analüüsitulemused, mis põhinevad mediaanselt 73-kuulisel järelkontrollil. FU: järelkontroll; NR: ei saavutatud katkestamise ajal, TNCT: aeg järgmise keemiaravini; TNLT: aeg järgmise lümfoomivastase ravini.

MabThera säilitusravi andis püsivat kasu kõikides ettemääratud uuritud alagruppides: sugu (mees, naine), vanus (< 60 aastat, ≥ 60 aastat), FLIPI skoor (≤ 1, 2 või ≥ 3), induktsioonravi (R-CHOP, R-CVP või R-FCM) ning hoolimata induktsioonravi tulemusena saavutatud ravivastuse kvaliteedist (täielik, ebakindel täielik või osaline ravivastus). Säilitusravi tõhusust uurivad analüüsid näitasid vähem väljendunud toimet eakatel patsientidel (> 70 eluaasta), samas oli nende patsientide arv väike.

Retsidiveerunud/refraktaarne follikulaarne lümfoom

Prospektiivses, avatud, rahvusvahelises, mitmekeskuselises III faasi uuringus randomiseeriti 465 retsidiveerunud/ravile resistentse follikulaarse lümfoomiga patsienti esimeses etapis saama induktsioonravi skeemi CHOP (tsüklofosfamiid, doksorubiin, vinkristiin, predisoloon; n=231) või MabThera pluss CHOP (R-CHOP, n=234). Kahe ravigrupi esialgsed tunnused ja haiguse staatus olid tasakaalus. Kokku 334 induktsioonravi järgselt täieliku või osalise remissiooni saavutanud patsienti randomiseeriti teises etapis MabThera säilitusravi gruppi (n=167) või vaatlusgruppi (n=167). MabThera säilitusravi koosnes ühest MabThera infusioonist annuses 375 mg/m² kehapiinna kohta iga 3 kuu järel kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt kaks aastat.

Lõplik efektiivsuse analüüs hõlmas kõiki patsiente, kes olid randomiseeritud mõlemasse uuringuossa. Pärast 31-kuulist vaatlusperioodi mediaani oli induktsioonifaasi randomiseeritud patsientidel R-CHOP oluliselt parandanud retsiveerunud/ravile resistentse follikulaarse lümfoomi ravitulemust võrreldes CHOP-iga (vt tabel 5).

Tabel 5 Induktsioonifaas: ülevaade efektiivsuse tulemustest CHOP vs. R-CHOP (vaatlusperioodi mediaan 31 kuud)

	CHOP	R-CHOP	p-väärtus	Riski vähenemine ¹⁾
Esmane efektiivsus				
ORR ²⁾	74%	87%	0,0003	Na
CR ²⁾	16%	29%	0,0005	Na
PR ²⁾	58%	58%	0,9449	Na

¹⁾ Tulemused kalkuleeritud riskisuhete järgi

²⁾ Uuriija poolt hinnatud viimane tuumori ravivastus. „Esmane“ statistiline test „ravivastuse“ hindamiseks oli trenditest CR versus PR versus ravivastuse puudumine ($p < 0,0001$)

Lühendid: NA, puudub; ORR: üldine ravivastuse määr; CR: täielik ravivastus; PR: osaline ravivastus

Uuringu säilitusfaasi randomiseeritud patsientidel oli vaatlusperioodi kestuse mediaan 28 kuud alates randomiseerimisest. Säilitusravi MabThera'ga viis esmase tulemusnäitaja (PFS: aeg säilitusfaasi randomiseerimisest kuni retsidiivi, haiguse progresseerumise või surmani) kliiniliselt ja statistiliselt olulise paranemiseni võrreldes ainult vaatlusega ($p < 0,0001$ logaritmiline astaktest). PFS mediaan oli 42,2 kuud MabThera säilitusravi grupis ja 14,3 kuud vaatlusgrupis. Kasutades Coxi regressioonianalüüsi, vähenes haiguse progresseerumise või surma risk 61% MabThera säilitusravi puhul võrreldes vaatlusega (95% CI; 45%...72%). Kaplan-Meieri järgi hinnatud progressioonivaba elulemus 12. kuul oli 78% MabThera säilitusravi grupis vs. 57% vaatlusgrupis. Üldise elulemuse analüüs kinnitas MabThera säilitusravi olulist paremust vaatluse ees ($p=0,0039$ logaritmiline astaktest). MabThera säilitusravi vähendas surma riski 56% (95% CI; 22%...75%).

Tabel 6 Säilitusfaas: ülevaade efektiivsuse tulemustest MabThera vs. vaatlus (28-kuuline vaatlusperioodi mediaan)

Efektiivsuse näitaja	Kaplan-Meieri järgi hinnatud aja mediaan sündmuse tekkeni (kuud)			Riski vähenemine
	Vaatlus (N = 167)	MabThera (N=167)	Log-astaktest p väärtus	
Progressioonivaba elulemus (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61%
Üldine elulemus	NR	NR	0,0039	56%
Aeg uue lümfoomiravi alustamiseni	20,1	38,8	<0,0001	50%
Haigusvaba elulemus ^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Alagrupi analüüs PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
CR	14,3	52,8	0,0008	64%
PR	14,3	37,8	<0,0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56%

NR: saavutamata; ^a: kehtib ainult täieliku ravivastuse saavutanud patsientide kohta

MabThera säilitusravi efektiivsus leidis kinnitust kõigis analüüsitud alagruppides, hoolimata induktsioonravi skeemist (CHOP või R-CHOP) või induktsioonraviga saavutatud ravivastuse kvaliteedist (CR või PR) (tabel 6). MabThera säilitusravi pikendas oluliselt PFS-i mediaani CHOP induktsioonravile reageerinud patsientidel (PFS mediaan 37,5 kuud vs. 11,6 kuud, $p < 0,0001$) ning ka R-CHOP induktsioonravile reageerinud patsientidel (PFS mediaan 51,9 kuud vs. 22,1 kuud, $p=0,0071$). Kuigi alagrupid olid väikesed, andis MabThera säilitusravi olulise eelise üldise elulemuse osas nii CHOP-ile kui R-CHOP-ile reageerinud patsientidel, kuigi selle tähelepaneku kinnitamiseks on vajalik pikem järelkontroll.

Difuusne suurerakuline B-lümfotsütaarne mitte-Hodgkini lümfoom

Randomiseeritud avatud uuringus said kokku 399 eelnevalt ravimata eakat patsienti (vanus 60...80 aastat), kellel esines difuusne suurerakuline B-lümfoom, kaheksa tsükli CHOP-kemoteraapiat (tsüklofosfamiid 750 mg/m², doksorubitsiin 50 mg/m², vinkristiin 1,4 mg/m² kuni maksimaalselt 2 mg 1. päeval ja prednisoloon 40 mg/m²/päevas 1...5. päeval) iga 3 nädala järel või raviskeemi MabThera annuses 375 mg/m² pluss CHOP (R-CHOP). MabThera't manustati ravitsükli esimesel päeval.

Lõplikusse efektiivsuse analüüsi kaasati kõik randomiseeritud patsiendid (197 CHOP, 202 R-CHOP). Jälgimisperioodi pikkuse mediaan oli ligikaudu 31 kuud. Kaks uuringurühma olid hästi kattuvad haiguse tunnuste ja staatuse osas uuringu alustamisel. Lõpliku analüüsi järgi seostati R-CHOP ravi kliiniliselt ja statistiliselt olulise sündmusevaba elulemuse pikenemisega (esmane efektiivsuse näitaja; sündmusteks olid surm, lümfoomi taasteke või progresseerumine või uue lümfoomivastase ravi kasutusele võtmine) ($p=0,0001$). Sündmusevaba elulemuse pikkuse mediaan Kaplan-Meieri järgi oli 35 kuud R-CHOP grupis võrreldes 13 kuuga CHOP grupis, mille järgi risk vähenes 41%. 24 kuu möödumisel oli üldine elulemus R-CHOP grupis 68,2% ja CHOP grupis võrdlusena 57,4%. Edasine analüüs üldise elulemuse kestuse kohta, mis viidi läbi uuringujärgse kontrollina mediaanse kestusega 60 kuud, kinnitas R-CHOP paremust CHOP raviga võrreldes ($p=0,0071$). Risk vähenes 32%.

Kõikide teiseste näitajate (ravivastuse määrad, progressioonivaba elulemus, haigusvaba elulemus, ravivastuse kestus) analüüs kinnitas R-CHOP suuremat tõhusust võrreldes CHOP raviga. Üldine ravivastuse määr pärast 8. tsükli oli 76,2% R-CHOP grupis ja 62,4% CHOP grupis ($p=0,0028$). Haiguse progresseerumise risk vähenes 46% ja retsidiivi tekke risk 51%.

Kõikides patsientide alagruppides (sugu, vanus, vanuse järgi kohandatud IPI (rahvusvaheline prognoosiindeks), staadium Ann Arbori järgi, ECOG, β 2-mikroglobuliin, LDH, albumiin, B sümptomid, ulatuslik haigus, ekstrapodaalne levik, luuüdi haaratus) olid riskisuhted sündmusevaba elulemuse ja üldise elulemuse osas (R-CHOP võrreldes CHOP-iga) vastavalt alla 0,83 ja 0,95. R-CHOP ravi seostati näitajate paranemisega nii kõrge kui madala riskiga patsientide seas vastavalt vanuse järgi kohandatud IPI indeksile.

Kliiniliste laborianalüüsides tulemused

Mitte ühelgi 67-st vastavalt uuritud patsiendist ei esinenud inimese hiirevastast antikeha (HAMA). 356-st uuritud patsiendist oli 1,1%-l (4 patsiendil) ADA positiivne.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama rituksimabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta follikulaarse lümfoomi korral. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ritüksimabi farmakokineetikat võrreldi pärast MabThera ühekordsete subkutaansete annuste 375 mg/m², 625 mg/m² ja 800 mg/m² ning MabThera intravenoosse annuse 375 mg/m² manustamist follikulaarse lümfoomiga patsientidele. Pärast subkutaanset manustamist on ritüksimabi imendumine aeglane ning maksimaalne kontsentratsioon saabub ligikaudu 3 päeva pärast manustamist.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli hinnanguline absoluutne biosaadavus 64,6%. Rituksimabi ekspositsioon suurenes proportsionaalselt annusega subkutaansete annuste vahemikus 375 mg/m² kuni 800 mg/m². Farmakokineetilised näitajad nagu kliirens, jaotusmaht ja eliminatsiooni poolväärtusaeg olid võrreldavad mõlema ravimvormi puhul.

Uuring BP22333 (SparkThera)

Kahe perioodiga Ib faasi uuringus hinnati MabThera subkutaanse ravimvormi farmakokineetikat, ohutust ja talutavust follikulaarse lümfoomiga (FL) patsientidel osana säilitusravist. Teises perioodis manustati MabThera subkutaanset ravimvormi fikseeritud annuses 1400 mg nahaaluse süstena säilitusravi ajal pärast vähemalt ühte tsüklit MabThera intravenoosse ravimvormiga FL patsientidele, kes olid eelnevalt reageerinud induktsioonravina kasutatud MabThera intravenoossele ravimvormile.

Tabelis 7 on toodud kokkuvõte MabThera subkutaanse ravimvormi ja intravenoosse ravimvormi prognoositud C_{max} mediaansete andmete võrdlusest.

Tabel 7 Uuring BP22333 (SparkThera): imendumine – MabThera subkutaanse ja intravenoosse ravimvormi farmakokineetiliste näitajate võrdlus

	MabThera subkutaanne	MabThera intravenoosne
Prognoositud C_{max} mediaan (iga 2 kuu järel, q2m) µg/ml	201	209
Prognoositud C_{max} mediaan (iga 3 kuu järel, q3m) µg/ml	189	184

Mediaanne T_{max} MabThera subkutaanse ravimvormi puhul oli ligikaudu 3 päeva võrreldes T_{max} -iga intravenoosse ravimvormi kasutamisel, mis saabub infusiooni lõpus või selle lähedal.

Uuring BO22334 (SABRINA)

MabThera subkutaanset ravimvormi fikseeritud annuses 1400 mg manustati 6 tsükli vältel nahaaluse süstena induktsioonravi ajal 3-nädalaste intervallide järel pärast esimest tsüklit MabThera intravenoosse ravimvormiga eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomiga patsientidel kombinatsioonis kemoterapiaga. Rituksimabi C_{max} 7. tsükli ajal oli sarnane kahes ravirühmas; geomeetrilised keskmised (CV%) väärtused olid 250,63 (19,01) µg/ml ja 236,82 (29,41) µg/ml vastavalt intravenoosse ja subkutaanse ravimvormi puhul. Geomeetriline keskmine suhe ($C_{max, s.c.}/C_{max, i.v.}$) oli 0,941 (90% CI: 0,872, 1,015).

Jaotumine/eritumine

Uuringutes BP22333 ja BO22334 saadud geomeetriliste keskmiste C_{min} ja AUC_{τ} väärtuste kokkuvõte on toodud tabelis 8.

Tabel 8 Jaotumine/eritumine – MabThera subkutaanse ja intravenoosse ravimvormi farmakokineetiliste näitajate võrdlus

Uuring BP22333 (SparkThera)				
	Geomeetriline keskmine C_{min} (q2m) µg/ml	Geomeetriline keskmine C_{min} (q3m) µg/ml	Geomeetriline keskmine $AUC\tau$ tsükkel 2 (q2m) µg.päev/ml	Geomeetriline keskmine $AUC\tau$ tsükkel 2 (q3m) µg.päev/ml
MabThera subkutaanne ravimvorm	32,2	12,1	5430	5320
MabThera intravenoosne ravimvorm	25,9	10,9	4012	3947
Uuring BO22334 (SABRINA)				
	Geomeetrilised keskmised C_{min} väärtused enne 8. tsükli annust µg/ml		Geomeetrilised keskmised AUC väärtused 7. tsükli ajal µg.päev/ml	
MabThera subkutaanne ravimvorm	134,6		3778	
MabThera intravenoosne ravimvorm	83,1		2734	

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas 399 follikulaarse lümfoomiga patsienti, kes said MabThera subkutaanset ja/või intravenoosset ravimvormi, MabThera ühekindel või korduva infusiooni monoterapiana või kombinatsioonis keemiaraviga, olid populatsiooni hinnangulised mittespetsiifilise kliirensi (CL_1), tõenäoliselt B-rakkudest või kasvajakollete suurusest mõjutatud esialgse spetsiifilise kliirensi (CL_2) ja tsentraalse jaotusruumala (V_1) väärtused vastavalt 0,200 l/päevas, 0,398 l/päevas ja 4,54 l/päevas. MabThera subkutaanse ravimvormi hinnanguline terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaja mediaan oli 34 päeva (vahemik 18,9 kuni 87,1 päeva). Analüüsi andmekogum sisaldas 8163 kvantifitseeritavat proovi 399 patsiendilt, kellele manustati rituksimabi subkutaansel ja/või intravenoosel teel uuringus BO22334.

Patsientide erigrupid

Kliinilises uuringus BO22334 täheldati toimet keha suuruse ja ekspositsiooni suhte väärtuste vahel, mida kirjeldati 7. tsükli ajal, iga 3 nädala järel manustatud rituksimabi subkutaanse ravimvormi 1400 mg annuse ja iga 3 nädala järel manustatud rituksimabi intravenoosse ravimvormi 375 mg/m² annuse vahel; C_{min} suhe oli 2,29, 1,31 ja 1,41 vastavalt väikese, keskmise ja suure kehapiinna suurusega (*body surface area*, BSA) patsientidel (väike BSA ≤ 1,70 m²; 1,70 m² < keskmine BSA < 1,90 m²; suur BSA ≥ 1,90 m²). Vastavad $AUC\tau$ suhted olid 1,66, 1,17 ja 1,32.

Puudusid andmed rituksimabi farmakokineetika kliiniliselt olulise sõltuvuse kohta vanusest ja soost.

Rituksimabi vastaseid antikehi leiti ainult 22 patsiendil ja need ei põhjustanud püsiseisundi kliirensi kliiniliselt olulist suurenemist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rituksimab on tugevalt spetsiifiline B-rakkudel paikneva CD20 antigeeni suhtes. Makaakidel läbi viidud toksilisuse uuringud ei ole näidanud muud toimet peale oodatava farmakoloogilise toime, milleks on B-rakkude arvu vähenemine perifeerses veres ja lümfoidkoes.

Arengutoksilisuse uuringud on läbi viidud makaakidel annustega kuni 100 mg/kg (ravi gestatsioonipäevadel 20...50) ning ei ole ilmnenud rituksimabist tingitud fetotoksilisuse tunnuseid. Samas täheldati annusest sõltuvat farmakoloogilist B-rakkude arvu vähenemist loodete lümfoïdkoes, mis püsis postnataalsel perioodil ja millega kaasnes IgG taseme langus nendel vastsündinud loomadel. Nendel loomadel normaliseerus B-rakkude arv 6 kuu jooksul pärast sündi ega mõjutanud reaktsiooni immuniseerimisele.

Standardseid teste mutageensuse uurimiseks ei ole teostatud, kuna need testid ei ole selle molekuli puhul asjakohased. Rituksimabi kartsinogeense toime hindamiseks ei ole pikaajalisi loomkatseid läbi viidud.

Ei ole läbi viidud spetsiifilisi uuringuid, et hinnata rituksimabi või rHuPH20 toimet fertiilsusele. Üldise toksilisuse uuringutes makaakidel ei täheldatud kahjulikke toimeid isas- või emasloomade reproduktiivorganitele. Lisaks ei täheldatud rHuPH20 toimet sperma kvaliteedile.

Hiirte embrüo/loote arengu uuringutes põhjustas rHuPH20 loote kaalu vähenemist ja implantatsiooni ebaõnnestumist süsteemsete ekspositsiooni väärtuste puhul, mis ületasid tunduvalt inimesel saavutatavat terapeutilist ekspositsiooni.

Puuduvad tõendid rHuPH20 süsteemsest ekspositsioonist tingitud düsmorfogeneesi (st teratogeneesi) kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20)

Histidiin

Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

α,α -trehaloosdihüdraat

Metioniin

Polüsorbaat 80 (E433)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei ole täheldatud sobimatust MabThera subkutaanse ravimvormi ja polüpropüleenist või polükarbonaadist süstlamaterjali või roostevabast terasest ülekande- ja süstenõelte ning polüetüleenist Luer-ühenduste vahel.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Pärast esmakordset avamist

Pärast viaalist süstlasse tõmbamist on MabThera subkutaanse ravimvormi lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ning järgnevalt 8 tunni jooksul temperatuuril 30 °C hajusas päevavalguses.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, peab ettevalmistus toimuma kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Ravimi kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused on kasutaja vastutusel.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitust I tüüpi klaasist viaal, millel on butüülkummist punnkork ning alumiiniumist sulgur ja roosa plastmassist eemaldatav ketas, sisaldab 1400 mg/11,7 ml rituksimabi.

Igas karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

MabThera on steriilsetes, säilitusainevabades, mittepürogeensetes, ühekordselt kasutatavates viaalides. MabThera ettevalmistamiseks tuleb kasutada steriilset nõela ja süstalt. Viaalide küljes on eemaldatav kleebis, kuhu on märgitud tugevus, manustamistee ja näidustus. Enne kasutamist tuleb kleebis viaali küljest eemaldada ja süstlale kleepida. Süstalde ja teiste teravate meditsiinitarvikute kasutamisel ja hävitamisel tuleb rangelt kinni pidada järgnevast:

- Nõelu ja süslaid ei tohi kunagi uuesti kasutada
- Kõik kasutatud nõelad ja süslad tuleb asetada teravate esemete konteinerisse (torkekindel ühekordselt kasutatav konteiner).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/067/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. juuni 1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. mai 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MabThera 1600 mg subkutaanne süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml sisaldab 120 mg rituksimabi.

Iga viaal sisaldab 1600 mg/13,4 ml rituksimabi.

Rituksimab on geenitehnoloogiliselt saadud kimäärne hiire/inimese monoklonaalne antikeha, mis oma olemuselt on glükosüleeritud immunoglobuliin, mis sisaldab inimese IgG1 põhiregioone ja hiire immunoglobuliini kerge ja raske ahela regioonide vahelduvaid järjestusi. Antikeha on toodetud imetaja (Hiina hamstri munasari) rakususpensioonis ning seda on puhastatud afiinsuskromatograafia ja ioonvahetuse abil, samuti on kasutatud spetsiifilist viiruse inaktivatsiooni ja eemaldamist.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kollakas vedelik, mille pH on 5,2...5,8 ja osmolaalsus 300...400 mOsmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

MabThera kombinatsioonis kemoteraapiaga on näidustatud eelnevalt ravimata või retsidiveerunud/refraktaarse kroonilise lümfoidse leukeemiaga (KLL) täiskasvanute raviks. Ravimi efektiivsuse ja ohutuse kohta on saadud vähe andmeid patsientidelt, keda on eelnevalt ravitud monoklonaalsete antikehadega (sealhulgas MabThera'ga) või kes ei ole allunud eelnevale ravile MabThera pluss kemoteraapiaga.

Lisateave vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

MabThera't manustatakse kogenud tervishoiutöötaja järelevalve all tingimustes, kus vajadusel on koheselt kättesaadavad elustamisvahendid (vt lõik 4.4).

Enne MabThera igakordset manustamist tuleb alati premedikatsiooniks manustada antipüreetikumi ja antihistamiinikumi, nt paratsetamooli ja difenhüdramiini.

Kui MabThera't ei manustata kombinatsioonis glükokortikoidi sisaldava kemoteraapiaga, tuleks kaaluda premedikatsiooni glükokortikoididega.

Annustamine

MabThera subkutaanse ravimvormi soovitatav annus täiskasvanud patsientidele on fikseeritud annuse 1600 mg nahaalune süstimine hoolimata patsiendi kehapiinna suuruselt.

Enne MabThera subkutaanse süstimisega alustamist peab kõikidele patsientidele alati eelnevalt manustama intravenoosse infusiooni MabThera koguannuse, kasutades selleks MabThera intravenooset ravimvormi (vt lõik 4.4).

Kui patsient ei ole enne ravimvormi vahetust võimeline saama ühte kogu annust MabThera intravenooset infusiooni, peab järgnevate tsüklite puhul jätkama MabThera intravenoosse ravimvormi kasutamist, kuni on edukalt manustatud intravenoosne koguannus.

Seetõttu võib üleminek MabThera subkutaansele ravimvormile toimuda alles teise või edasise ravitsükli ajal.

Tähtis on kontrollida pakendi märgistust, et tagada patsiendile määratud õige ravimvormi (intravenoosse või subkutaanse ravimvormi) ja tugevuse manustamine.

MabThera subkutaanne ravimvorm ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks ja seda tohib manustada ainult subkutaanse süstimise teel. 1600 mg tugevus on ette nähtud subkutaanseks manustamiseks ainult KLL korral.

Tuumori lüüsi sündroomi riski vähendamiseks on KLL patsientidele soovitatav profülaktika (piisav hüdratsioon ja urikostaatikumide manustamine), alustades 48 tundi enne ravi algust. KLL patsientidele, kellel on lümfotsüütide arv $> 25 \times 10^9/l$, soovitatakse vahetult enne MabThera manustamist manustada intravenoosselt 100 mg prednisooni/prednisolooni, et vähendada ägedate manustamisega seotud reaktsioonide ja/või tsütokiini vabanemise sündroomi esinemissagedust ja raskust.

MabThera soovitatav annus kombinatsioonis kemoteeraapiaga eelnevalt ravimata ja retsidiveerunud/refraktaarse haigusega patsientidele on: MabThera intravenoosse ravimvormi manustamine annuses 375 mg/m^2 kehapinna kohta esimese ravitsükli 0-päeval, millele järgneb MabThera subkutaanse ravimvormi süstimine fikseeritud annuses 1600 mg tsükli kohta iga järgneva tsükli 1. päeval (kokku 6 tsükli). Kemoteeraapia järgneb MabThera manustamisele.

Annuse kohandamine ravi ajal

MabThera annust ei ole soovitatav vähendada. Kui MabThera't manustatakse kombinatsioonis kemoteeraapiaga, tuleb kemoterapeutikumide annust vähendada tavalisel viisil (vt lõik 4.8).

Patsientide erigrupid

Lapsed

MabThera ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Eakatel (65-aastased ja vanemad) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Manustamisviis

Subkutaansed süsted

MabThera 1600 mg subkutaanset ravimvormi tohib manustada ainult nahaaluse süstimise teel ligikaudu 7 minuti jooksul. Hüpodermiline nõel tuleb süstla külge kinnitada vahetult enne ravimi manustamist, et vältida nõela võimalikku ummistumist.

MabThera subkutaanset ravimvormi tuleb süstida naha alla kõhuseina piirkonnas ning seda ei tohi kunagi manustada piirkondadesse, kus nahk punetab, esineb verevalum, samuti valulikesse ja tihketesse kohtadesse või sünnimärkide või armide piirkonda.

Puuduvad andmed süstimise kohta teistesse kehapiirkondadesse, seetõttu peab süstimisel piirduma kõhuseinaga.

Ravikuuri ajal MabThera subkutaanse ravimvormiga peab teisi subkutaanselt manustatavaid ravimpreparaate süstima eelistatavalt erinevatesse kohtadesse.

Kui süstimine katkeb, võib seda uuesti alustada samas kohas või vajadusel kasutada mõnda teist kohta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või hiire valgu, hüaluronidaasi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ägedad raskekujulised infektsioonid (vt lõik 4.4).

Tugevalt immuunkomprimeeritud patsiendid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Lõigus 4.4 sisalduv teave kehtib MabThera subkutaanse ravimvormi kasutamise kohta registreeritud näidustustel „*mitte-Hodgkini lümfoomi ravi (1400 mg tugevus) ja kroonilise lümfoidse leukeemia ravi (1600 mg tugevus)*“. Teiste näidustuste kohta teabe saamiseks vt MabThera intravenoosse ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

MabThera'ga raviga võib kaasneda suurenenud risk progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) tekkeks. Patsiente tuleb regulaarselt jälgida neuroloogiliste sümptomite või nähtude tekke või süvenemise suhtes, mis võivad viidata PML-ile. PML-i kahtluse korral tuleb ravimi edasine manustamine peatada, kuni PML-i diagnoos on välistatud. Arst peab patsiendi uurimisel kindlaks tegema, kas sümptomid viitavad närvisüsteemi häiretele ja kui see on nii, siis kas need sümptomid võivad viidata PML-ile. Kliinilise näidustuse korral tuleb kaaluda neuroloogi konsultatsiooni.

Kahtluse korral tuleb kaaluda täiendavaid uuringuid, sh magnetresonantstomograafia (MRT, eelistatult kontrastainega), JC-viiruse DNA määramine tserebrospinaalvedelikus ja korduvad neuroloogilised hindamised.

Arst peab erilist tähelepanu pöörama PML-ile viitavatele sümptomitele, mida patsient ei pruugi märgata (nt kognitiivsed, neuroloogilised või psühhiaatrilised sümptomid). Samuti tuleb patsientidele öelda, et nad teavitaksid kasutatavast ravist oma partnerit või hooldajaid, sest nemad võivad märgata sümptomeid, millest patsient ise teadlik ei ole.

Kui patsiendil tekib PML, tuleb MabThera manustamine püsivalt lõpetada.

Pärast immuunsüsteemi taastumist PML-iga immuunkomprimeeritud patsientidel on täheldatud seisundi stabiliseerumist või paranemist. Ei ole teada, kas PML-i varajane avastamine ja MabThera'ga ravi lõpetamine võib viia seisundi sarnase stabiliseerumise või paranemiseni.

Infusiooni/manustamisega seotud reaktsioonid

MabThera'ga raviga kaasnevad infusiooniga/manustamisega seotud reaktsioonid, mis võivad olla seotud tsütokiinide ja/või teiste keemiliste mediaatorite vabanemisega. Tsütokiini vabanemise sündroom ei pruugi olla kliiniliselt eristatav ägedatest ülitundlikkusreaktsioonidest.

Järgnevalt on kirjeldatud manustamisega seotud reaktsioone, mis hõlmavad tsütokiini vabanemise sündroomi, tuumori lüüsi sündroomi ning anafüktilisi ja ülitundlikkusreaktsioone. Need ei ole spetsiifiliselt seotud MabThera manustamisega ning neid võib täheldada mõlema ravimvormi puhul.

MabThera intravenoosse ravimvormi turuletulekujärgsel kasutamisel on kirjeldatud surmaga lõppenud raskeid infusiooniga seotud reaktsioone, mis on avaldunud 30 minuti kuni 2 tunni jooksul pärast MabThera esimese intravenoosse infusiooni alustamist. Iseloomulikud olid pulmonaalsed ilmingud ja mõnedel juhtudel tekkisid kiire tuumori lüüsi ja tuumorilahustussündroomi tunnused lisaks palavikule, külmavärinatele, lihaskangusele, hüpotensioonile, urtikaariale, angioödeemile ja teistele sümptomitele (vt lõik 4.8).

Rasket tsütokiini vabanemise sündroomi iseloomustab raskekujuline düspnoe, millega sageli kaasnevad bronhospasm ja hüpoksia lisaks palavikule, külmavärinatele, lihaskangusele, urtikaariale ja angioödeemile. Seda sündroomi võib mõnede näitajate osas seostada tuumorilahustussündroomiga, mida iseloomustavad hüperurikeemia, hüperkaleemia, hüpokaltseemia, hüperfosfateemia, äge neerupuudulikkus ja laktaatdehüdrogenaasi (LDH) sisalduse suurenemine, samuti võib seda seostada ägeda hingamispuudulikkuse ja surmaga. Ägeda hingamispuudulikkusega võivad kaasneda kopsu interstitsiaalne infiltratsioon või turse, mis on nähtavad rindkere röntgenuuringul. Sündroom avaldub tihti 1...2 tunni jooksul esimese infusiooni alustamisest. Hingamispuudulikkuse anamneesiga patsientidel või neil, kellel esineb kasvaja infiltratsioon kopsus, võib olla halvem prognoos ning neid tuleb ravida erilise ettevaatusega.

Raske tsütokiini vabanemise sündroomi tekkimisel tuleb infusioon otsekohe katkestada (vt lõik 4.2) ning alustada agressiivse sümptomaatilise raviga. Kuna kliiniliste sümptomite esmasele taandumisele võib järgneda seisundi halvenemine, tuleb patsienti hoolikalt jälgida, kuni tuumorilahustussündroom ja kopsu infiltratsioon on taandunud või välistatud. Ravi taasalustamisel pärast nähtude ja sümptomite täielikku kadumist on raske tsütokiini vabanemise sündroom tekkinud harva uuesti.

Suure kasvajamassi või suure tsirkuleerivate kasvajarakkude arvuga ($\geq 25 \times 10^9/l$) patsiente (nt KLL patsiendid), kellel võib olla suurem risk eriti raske tsütokiini vabanemise sündroomi tekkeks, tuleb ravida suure ettevaatusega. Selliseid patsiente tuleb esimese infusiooni ajal väga hoolikalt jälgida. Nendel patsientidel tuleks esimese infusiooni ajal kaaluda väiksemat manustamiskiirust või jaotada manustamine kahele päevale esimese tsükli ja kõikide järgnevate tsüklite puhul, kui lümfotsüütide arv on veel $> 25 \times 10^9/l$.

Proteiinide intravenoosse manustamise järgselt on kirjeldatud anafüktilisi ja teisi ülitundlikkusreaktsioone. Erinevalt tsütokiini vabanemise sündroomist tekib tõeline ülitundlikkusreaktsioon tüüpiliselt mõne minuti jooksul pärast infusiooni alustamist. Allergilise reaktsiooni tekkevõimaluse tõttu peavad MabThera manustamise ajal olema koheseks kasutamiseks käepärast ülitundlikkusreaktsiooni raviks kasutatavad ravimid, nagu epinefriin (adrenaliin), antihistamiinikumid ja glükokortikoidid. Anafüktia kliinilised ilmingud võivad sarnaneda tsütokiini vabanemise sündroomi kliiniliste nähtudega (kirjeldatud ülal). Ülitundlikkusega seotud reaktsioonide tekkimisest on teatatud harvem kui tsütokiini vabanemisega seotud reaktsioonidest.

Mõningatel juhtudel on täiendavate kõrvaltoimetena kirjeldatud müokardiinfarkti, kodade virvendust, kopsuturset ja ägedat pöörduvat trombotsütopeeniat.

Kuna MabThera manustamise ajal võib tekkida hüpotensioon, tuleb kaaluda antihüpertensiivse ravi katkestamist 12 tundi enne MabThera manustamist.

Erinevat tüüpi infusiooniga seotud kõrvaltoimeid on täheldatud 77%-l MabThera intravenoosse ravimvormiga ravitud patsientidest (sealhulgas tsütokiini vabanemise sündroom, millega kaasneb hüpotensioon ja bronhospasm 10%-l patsientidest), vt lõik 4.8. Need sümptomid on tavaliselt pöörduvad MabThera infusiooni katkestamisel ning antipüreetikumi, antihistamiinikumi ja vahel hapniku, intravenoosse füsioloogilise lahuse või bronhodilataatorite ning vajadusel glükokortikoidide manustamisel. Tsütokiini vabanemise sündroomi raskete reaktsioonide kohta vt ülalt.

Kliinilistes uuringutes on manustamisega seotud reaktsioone täheldatud kuni 50%-l MabThera subkutaanse ravimvormiga ravitud patsientidest. Subkutaansele süstile järgneva 24 tunni jooksul esinenud reaktsioonid olid peamiselt erüteem, sügelus, lööve ja süstekoha reaktsioonid, nagu valu, turse ja punetus. Need reaktsioonid olid üldjuhul kerged või keskmise raskusega (1. või 2. raskusaste) ja mööduvad (vt lõik 4.8).

Kliinilistes uuringutes MabThera subkutaanset ravimvormi saanud patsientidel esines väga sageli lokaalseid nahareaktsioone. Sümptomiteks olid valu, turse, induratsioon, veritsus, punetus, sügelus ja lööve (vt lõik 4.8). Mõned lokaalsed nahareaktsioonid tekkisid rohkem kui 24 tundi pärast MabThera subkutaanset manustamist. Enamik MabThera subkutaanse ravimvormi manustamise järgselt kirjeldatud lokaalseid nahareaktsioone olid kerged või keskmise raskusega ning taandusid ilma eriravita.

Enne MabThera subkutaansete süstide alustamist tuleb kõikidele patsientidele alati kõigepealt manustada MabThera intravenoosse infusiooni kogu annus intravenoosse ravimvormina. Manustamisega seotud reaktsiooni suurimat tekkeriski täheldatakse üldjuhul esimese tsükli puhul. Ravi alustamine MabThera intravenoosse ravimvormiga võimaldab paremini ohjata manustamisega seotud reaktsioone, aeglustades veeniinfusiooni kiirust või lõpetades infusiooni.

Kui patsient ei ole enne ravimvormi vahetust võimeline saama ühte kogu MabThera intravenoosse infusiooni annust, peab järgnevate tsüklite puhul jätkama MabThera intravenoosse ravimvormi kasutamist, kuni on edukalt manustatud intravenoosse infusiooni kogu annus. Seetõttu võib üleminek MabThera subkutaansele ravimvormile toimuda alles teise või edasise ravitsükli ajal.

Sarnaselt intravenoosse ravimvormiga tuleb MabThera subkutaanset ravimvormi manustada kogenud tervishoiutöötaja hoolika järelevalve all tingimustes, kus on koheseks kasutamiseks käepärast kõik vajalikud elustamisvahendid. Enne MabThera subkutaanse ravimvormi iga annuse manustamist tuleb alati premedikatsiooniks manustada analgeetikumi/antipüreetikumi ja antihistamiinikumi. Kaaluda võib ka premedikatsiooni glükokortikoididega.

Pärast MabThera subkutaanset manustamist tuleb patsiente jälgida vähemalt 15 minuti jooksul. Pikemat jälgimist võivad vajada patsiendid, kellel on suurenenud ülitundlikkusreaktsioonide tekkerisk.

Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid otsekohe ühendust oma raviarstiga, kui neil tekivad mis tahes ajal pärast ravimi manustamist raskele ülitundlikkusele või tsütokiini vabanemise sündroomile viitavad sümptomid.

Südame häired

MabThera'ga ravitud patsientidel on täheldatud stenokardia, südame rütmihäirete (kodade laperduse ja virvenduse), südamepuudulikkuse ja/või müokardiinfarkti teket. Seetõttu peab südamehaiguse anamneesiga ja/või kardiotoksilist kemoterapiat saanud patsiente hoolikalt jälgima.

Hematoloogiline toksilisus

Kuigi MabThera monoterapiaga ei kaasne müelosupressiivset toimet, peab olema ettevaatlik ravi määramisel patsientidele, kellel on neutrofiilide arv väiksem kui $1,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv alla $75 \times 10^9/l$, sest nende patsientidega on vähe kliinilisi kogemusi. MabThera't on kasutatud 21 patsiendil, kellel viidi läbi autoloogse luuüdi transplantatsioon ning teistel oletatava luuüdi funktsiooni langusega riskigruppidel. Müelotoksilist toimet ei ilmnenud.

Ravi ajal MabThera'ga tuleb regulaarselt kontrollida täisvere pilti, sealhulgas neutrofiilide ja trombotsüütide arvu.

Infektsioonid

Ravi ajal MabThera'ga võivad tekkida tõsised infektsioonid, sh surmajuhtumid (vt lõik 4.8). MabThera't ei tohi manustada patsientidele, kellel on aktiivne, raskekujuline infektsioon (nt tuberkuloos, sepsis või oportunistlikud infektsioonid, vt lõik 4.3).

Arstid peavad ettevaatusega kaaluma MabThera kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis retsidiveeruvad või kroonilised infektsioonid või haigused, mis võivad veelgi soodustada raskekujulise infektsiooni teket (vt lõik 4.8).

MabThera't saavatel patsientidel on kirjeldatud B-hepatiidi reaktivatsiooni, sealhulgas surmaga lõppenud fulminantse hepatiidi juhtusid. Enamik neist patsientidest said ka tsütotoksilist kemoterapiat. Ühest retsidiveerunud/refraktaarse kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel läbi viidud uuringust saadud piiratud andmed näitavad, et MabThera'ga ravi tagajärjel võib halveneda ka esmase B-hepatiidi infektsiooni lõpptulemus. Enne MabThera'ga ravi alustamist tuleb kõikidele patsientidele teha skriining B-hepatiidi viiruse (HBV) suhtes. See peab sisaldama vähemalt HbsAg ja HbcAb määramist. Täiendavalt võib määrata teisi spetsiifilisi markereid vastavalt kohalikele juhiste. Aktiivse B-hepatiidiga patsiente ei tohi MabThera'ga ravida. Patsiendid, kellel on positiivne B-hepatiidi seroloogia (kas HbsAg või HbcAb), peavad enne ravi alustamist nõu pidama maksahaiguste ravile spetsialiseerunud arstiga ning neid tuleb jälgida ja ravida vastavalt kohalikule meditsiinitavale, et vältida B-hepatiidi reaktiveerumist.

MabThera turuletulekujärgsel kasutamisel mitte-Hodgkini lümfoomi (NHL) raviks on väga harva kirjeldatud KLL-i juhtusid (vt lõik 4.8). Enamik patsiente oli saanud rituksimabi kombinatsioonis kemoterapiaga või osana vereloome tüvirakkude siirdamisest.

Ritüksimabi kasutamise järgselt on teatatud enteroviiruslikust meningoentsefaliidist, sealhulgas surmlõppega juhtudest.

Infektsioonide seroloogiliste testide valenegatiivsed tulemused

Infektsioonide seroloogiliste testide valenegatiivsete tulemuste riski tõttu tuleb kaaluda alternatiivsete diagnostiliste meetodite kasutamist patsientidel, kellel esinevad harvaesinevale infektsioonhaigusele, näiteks Lääne-Niiluse viirusele ja neuroborrelioosile viitavad sümptomid.

Immuniseerimine

Mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel ei ole uuritud MabThera'ga ravi järgse elusviirust sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust ning vaktsineerimine elusviirust sisaldavate vaktsiinidega ei ole soovitatav. MabThera'ga ravitavad patsiendid võivad saada mitte-elusvaktsiine; samas võib väheneda immuunvastuse määr mitte-elusvaktsiinide suhtes. Mitterandomiseeritud uuringus oli monoterapiiana MabThera intravenooset ravimvormi saanud retsidiveerunud madala diferentseerumisastmega mitte-Hodgkini lümfoomi patsientidel tervete ravi mittesaanud kontrollisikutega võrreldes madalam immuunvastuse määr pärast vaktsineerimist teetanuse antigeeniga (16% vs. 81%) ja KLL (*Keyhole Limpet Haemocyanin*) neoantigeeniga (4% vs. 69% hinnatuna antikehade tiitri > 2-kordse suurenemise järgi). KLL patsientidel eeldatakse sarnaseid tulemusi, võttes arvesse sarnasusi nende haiguste vahel, kuid seda ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

Keskmisel ravieelsel antikehade tiitrid antigeenide suhtes (*Streptococcus pneumoniae*, A-griip, mumps, punetised ja tuulerõuged) püsisid vähemalt 6 kuud pärast ravi MabThera'ga.

Nahareaktsioonid

Kirjeldatud on raskeid nahareaktsioone, näiteks toksilist epidermaalse nekrolüüsi (Lyelli sündroomi) ja Stevensi-Johnsoni sündroomi, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Selliste reaktsioonide tekkimisel, mille puhul kahtlustatakse seost MabThera'ga, tuleb ravi püsivalt lõpetada.

Abiained

Ravim sisaldab 8,04 mg polüsorbaat 80 ühes 20 ml viaalis, mis vastab 0,6 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

MabThera võimalike koostoimete kohta on hetkel andmeid vähe.

KLL patsientidel ei tundunud MabThera'ga koosmanustamine mõjutavat fludarabiini või tsüklofosfamiidi farmakokineetikat. Lisaks ei olnud fludarabiinil või tsüklofosfamiidil ilmset mõju MabThera farmakokineetikale.

Inimese hiirevastaste antikehade või inimese ravimvastaste antikehade (HAMA/ADA) tiitriga patsientidel võivad teiste diagnostiliste või terapeutiliste monoklonaalsete antikehade kasutamisel tekkida allergilised või ülitundlikkusreaktsioonid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Kuna rituksimabi retentsiooniaeg on B-rakkude arvu langusega patsientidel pikk, peavad fertiilses eas naised ravi ajal MabThera'ga ja 12 kuud pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

IgG immunoglobuliinid läbivad teadaolevalt platsentaarbarjääri.

Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud B-rakkude arvu vastündinutel, kelle emad on saanud ravi MabThera'ga. Rasedatega läbi viidud uuringutest ei ole saadud piisavaid ja hästi kontrollitud andmeid, kuid mõnedel raseduse ajal MabThera't kasutanud emade lastel on kirjeldatud mõõduvat B-rakkude arvu vähenemist ja lümfotsütopeeniat. Sarnaseid toimeid on täheldatud loomkatsetes (vt lõik 5.3). Seetõttu tohib MabThera't rasedatele naistele manustada ainult juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimaliku ohu.

Imetamine

Väheseid andmeid rituksimabi eritumisest inimese rinnapiima näitavad, et rituksimabi kontsentratsioonid rinnapiimas on väga väikesed (imiku suhteline annus < 0,4%). Vähestel juhtudel, kui jälgiti rinnaga toidetud imikuid, kirjeldati normaalset kasvamist ja arengut kuni 2 aasta vanuseni. Neid andmeid on siiski vähe ja pikaajalised mõjud rinnaga toidetud lastele on veel teadmata, seetõttu ei ole imetamine soovitatav ravi ajal rituksimabiga ja optimaalselt 6 kuu jooksul pärast rituksimabiga ravi lõpetamist.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ilmnunud rituksimabi või rekombinantse inimese hüaluronidaasi (rHuPH20) kahjulikke toimeid reproduktiivorganitele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

MabThera toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud, kuid farmakoloogilise toime ja seni teatatud kõrvaltoimete põhjal ei mõjuta MabThera või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8. Kõrvaltoimed

Käesolevas lõigus sisalduv teave kehtib MabThera kasutamise kohta onkoloogias. Autoimmuunhaigustega seotud teave vt MabThera intravenoosse ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtte.

Ohutusandmete kokkuvõtte

Arendusprogrammi käigus oli MabThera subkutaanse ravimvormi ohutusprofiil võrreldav intravenoosse ravimvormi omaga, välja arvatud lokaalsed nahareaktsioonid. MabThera subkutaanset ravimvormi saanud patsientidel esines lokaalseid nahareaktsioone, sh süstekoha reaktsioone väga sageli. NHL-i III faasi uuringus SABRINA (BO22334) kirjeldati lokaalseid nahareaktsioone kuni 20%-l MabThera subkutaanset ravimvormi saanud patsientidest. Kõige sagedasemad lokaalsed nahareaktsioonid MabThera subkutaanse ravimvormi rühmas olid süstekoha punetus (13%), süstekoha valu (7%) ja süstekoha turse (4%). Subkutaanse manustamise järgselt täheldatud reaktsioonid olid kerged või mõõdukad, välja arvatud ühel patsiendil, kes teatas 3. raskusastme lokaalsest nahareaktsioonist (süstekoha lööve) pärast esimest MabThera subkutaanset manustamist (2. tsüklil). MabThera subkutaanse ravimvormi rühmas esines mis tahes raskusastme lokaalseid nahareaktsioone kõige sagedamini esimese subkutaanse tsükli (2. tsükli) jooksul, millele järgnes teine tsüklil ning järgnevate süstide puhul esinemissagedus vähenes. Sarnaseid reaktsioone täheldati KLL-i uuringus SAWYER (BO25341), kus MabThera subkutaanse ravimvormi rühmas kirjeldati neid kuni 42%-l patsientidest. Kõige sagedasemad lokaalsed nahareaktsioonid olid süstekoha punetus (26%), süstekoha valu (16%) ja süstekoha turse (5%). Uuringus SAWYER tekkisid kahel patsiendil 3. raskusastme lokaalsed nahareaktsioonid (süstekoha punetus, süstekoha valu ja süstekoha turse).

MabThera subkutaanse ravimvormi kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimed

MabThera subkutaanse ravimvormiga seotud ägedate manustamisega seotud reaktsioonide tekkeriski hinnati kolmes kliinilises uuringus: SparkThera ja SABRINA (kaks NHL-i uuringut) ning SAWYER (KLL-i uuring).

Uuringus SABRINA kirjeldati MabThera subkutaanse ravimvormi manustamise järgselt raskeid (≥ 3 . raskusastme) manustamisega seotud reaktsioone kahel patsiendil (2%). Nendeks reaktsioonideks olid 3. raskusastme süstekoha lööve ja suukuivus.

Uuringus SparkThera raskeid manustamisega seotud kõrvaltoimeid ei kirjeldatud.

Uuringus SAWYER (BO25341) kirjeldati MabThera subkutaanse ravimvormi manustamise järgselt raskeid (≥ 3 . raskusastme) manustamisega seotud reaktsioone neljal patsiendil (5%). Nendeks reaktsioonideks olid 4. raskusastme trombotsütoopenia ja 3. raskusastme ärevus, süstekoha punetus ja urtikaaria.

MabThera intravenoosse ravimvormi kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimed

Mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfoidse leukeemia korral saadud andmed

MabThera üldine ohutusprofiil mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfoidse leukeemia korral põhineb kliinilistes uuringutes osalenud patsientidelt ja turuletulekujärgsel perioodil saadud andmetel. Need patsiendid said MabThera't monoterapiana (induktsioonravina või säilitusravina pärast induktsioonravi) või kombinatsioonis kemoterapiaga.

MabThera'ga ravi saanud patsientidel kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid infusiooniga seotud reaktsioonid, mis ilmnesis enamikel patsientidel esimese infusiooni ajal. Infusiooniga seotud sümptomite esinemissagedus väheneb oluliselt järgnevate infektsioonide puhul ning pärast MabThera kaheksa annuse manustamist on see alla 1%.

Infektsioonid (peamiselt bakteriaalsed ja viirusinfektsioonid) tekkisid kliinilise uuringute käigus ligikaudu 30...55% mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidest ja 30...50% patsientidest kroonilise lümfoidse leukeemia kliinilises uuringus.

Kõige sagedamini kirjeldatud või täheldatud tõsised kõrvaltoimed olid järgmised:

- Infusiooniga seotud reaktsioonid (sh tsütokiini vabanemise sündroom, tuumorilähustussündroom), vt lõik 4.4.
- Infektsioonid, vt lõik 4.4.
- Kardiovaskulaarsed häired, vt lõik 4.4.

Muud kirjeldatud tõsised kõrvaltoimed on B-hepatiidi reaktivatsioon ja PML (vt lõik 4.4).

Tabelis 1 on esitatud kokkuvõtte MabThera monoterapiaga või kemoterapiaga kombineeritud ravi puhul kirjeldatud kõrvaltoimete esinemissagedustest. Esinemissagedused on defineeritud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Ainult turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed ja kõrvaltoimed, mille puhul ei olnud võimalik kindlaks määrata esinemissagedust, on loetletud tulbas „teadmata“, vt allmärkused.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabel 1 Kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel, kes said MabThera monoterapiat/säilitusravi või kombineeritud ravi kemoterapiaga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	bakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid, ⁺ bronhiit	sepsis, ⁺ pneumoonia, ⁺ palavikuga kulgev infektsioon, ⁺ herpes zoster, ⁺ hingamisteede infektsioon, seennakkused, ebaselge etioloogiaga infektsioonid, ⁺ äge bronhiit, ⁺ sinusiit, B-hepatiit ¹		tõsine viirusinfektsioon ² , <i>pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia	progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia	enteroviiruslik meningoentsefaliit ^{2, 3}
Vere ja lümfisüsteemi häired	neutropeenia, leukopeenia, ⁺ febrilne neutropeenia, ⁺ trombotsütopeenia	aneemia, ⁺ pantsütopeenia, ⁺ granulotsütopeenia	hüübimis- häired, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, lümfadenopaatia		IgM taseme mõõduv suurenemine seerumis ⁴	hilist tüüpi neutropeenia ⁴
Immuunsüsteemi häired	infusiooniga seotud reaktsioonid ⁵ , angioödeem	ülitundlikkus		anafülaksia	tuumori lüüsi sündroom, tsütokiini vabanemise sündroom ⁵ , seerumtõbi	infusiooniga seotud äge pöörduv trombotsütopeenia ⁵
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüperglükeemia, kehakaalu vähenemine, perifeersed tursed, näo turse, LDH aktiivsuse suurenemine, hüpokaltseemia				

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Psühhiaatri- lised häired			depressioon, närvilisus			
Närvisüsteemi häired		paresteesia, hüpesteesia, agitatsioon, unetus, vasodilatsioon, pearinglus, ärevus	maitsehäire		perifeerne neuropaatia, nägemisnärv paralüüs ⁶	kraniaalne neuropaatia, muude aistingute kaotus ⁶
Silma kahjustused		Lakrimatsiooni- häire, konjunktiviit			tugev nägemis- teravuse langus ⁶	
Kõrva ja labürindi kahjustused		kohin kõrvus, kõrvavalu				kuulmis- langus ⁶
Südame häired		+ müokardiinfarkt ^{5, 7} , arütmia, + kodade virvendus, tahhükardia, + südame häire	+ vasaku vatsakese puudulikkus, + supra- ventrikulaarne tahhükardia, + ventrikulaarne tahhükardia, + stenokardia, + müokardi isheemia, bradükardia	rasked kardiaalsed häired ^{5, 7}	südame- puudulikkus ^{5, 7}	
Vaskulaarsed häired		hüpertensioon, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon			vaskuliit (peamiselt naha), leukotsüto- klastiline vaskuliit	
Respiratoor- sed, rindkere ja mediastiinumi häired		bronhospasm ⁵ , respiratoorne haigus, rindkerevalu, hingeldus, kõha suurenemine, nohu	astma, oblitereeruv bronhioliit, kopsukahjustus , hüpoksia	inter- stitsiaalne kopsuhaigus ⁸	hingamis- puudulikkus ⁵	kopsu- infiltraadid
Seedetrakti häired	iiveldus	oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, düsfaagia, stomatiit, kõhukinnisus, düspepsia, isutus, kurguärritus	kõhu suurenemine		seedetrakti perforatsioon ⁸	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sügelus, lööve, + alopeetsia	urtikaaria, higistamine, öine higistamine, + nahakahjustus			rasked villilised naha- reaktsioonid, Stevensi- Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom) ⁸	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		lihastoonuse tõus, lihasvalu, liigesvalu, seljavalu, kaelavalu, valu				
Neerude ja kuseteede häired					neeru- puudulikkus ⁵	
Üldised häired ja manustamis- koha reaktsioonid	palavik, külmavärinad, astenia, peavalu	kasvajavalu, õhetus, halb enesetunne, külmäsündroom, ⁺ väsimus, ⁺ värisemine, ⁺ hulgiorgan- puudulikkus ⁵	infusioonikoha valu			
Uuringud	IgG taseme langus					

Iga kõrvaltoime puhul on esinemissagedus saadud kõigi raskusastmete (kerge kuni rasked) reaktsioonide põhjal, välja arvatud „+“-märgiga kõrvaltoimed, mille puhul põhineb esinemissagedus ainult raskekujulistel (≥ 3 raskusaste NCI üldiste toksilisuse kriteeriumide põhjal) reaktsioonidel. Esitatud on uuringutes täheldatud suurim esinemissagedus.

¹ sisaldab reaktivatsiooni juhtusid ja esmaseid infektsioone; esinemissagedus baseerub R-FC skeemil retsidiiveerunud/refraktaarse KLL korral

² vt ka infektsioonide lõik allpool

³ täheldatud turuletulekujärgse järelevalve käigus

⁴ vt ka hematoloogiliste kõrvaltoimete lõik allpool

⁵ vt ka infusiooniga seotud reaktsioonide lõik allpool. Harva on kirjeldatud surmaga lõppenud juhtusid

⁶ kraniaalse neuropaatia sümptomid. Ilmnud erinevatel aegadel kuni mitme kuu jooksul pärast MabThera'ga ravi lõpetamist

⁷ neid on täheldatud peamiselt olemasoleva südamehaigusega ja/või kardiotoksilist kemoterapiat saanud patsientidel ning need olid enamasti seotud infusiooniga seotud reaktsioonidega

⁸ hõlmab surmaga lõppenud juhtusid

Järgmisi reaktsioone on kliinilistes uuringutes kirjeldatud kui kõrvaltoimeid, kuid neid esines MabThera-rühmades sarnase või väiksema esinemissagedusega kui kontrollrühmades: hematoloogiline toksilisus, neutropeeniline infektsioon, kuseteede infektsioon, tundehäire, palavik.

Infusiooniga seotud reaktsioonile viitavaid sümptomeid on kirjeldatud enam kui 50%-l MabThera intravenoosse ravimvormi kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest ning peamiselt esimese infusiooni ajal, tavaliselt esimese 1...2 tunni jooksul. Nendeks sümptomiteks olid põhiliselt palavik, külmavärinad ja lihaskangus. Muudeks sümptomiteks olid õhetus, angioödeem, bronhospasm, oksendamine, iiveldus, urtikaaria/lööve, väsimus, peavalu, kurguärritus, nohu, sügelus, valu, tahhükardia, hüpertensioon, hüpotensioon, hingeldus, düspepsia, astenia ja tuumori lüüsi sündroomi tunnused. Rasked infusiooniga seotud reaktsioonid (nagu bronhospasm, hüpotensioon) tekkisid kuni 12%-l juhtudest. Mõningatel juhtudel kirjeldatud täiendavad reaktsioonid olid müokardiinfarkt, kodade virvendus, kopsuturse ning äge pöörduv trombotsütopeenia. Väiksema või teadmata esinemissagedusega on kirjeldatud olemasoleva südamehaiguse (nt stenokardia või südame paispuudulikkuse) halvenemist või raskeid kardiaalsete häireid (südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, kodade virvendus), kopsuturset, hulgiorganpuudulikkust, tuumori lüüsi sündroomi, tsütokiini vabanemise sündroomi, neerupuudulikkust ja hingamispuudulikkust. Infusiooniga seotud sümptomite esinemissagedus vähenes oluliselt järgnevate veeniinfusioonide puhul ning MabThera('t sisaldava) ravi kaheksanda tsükli puhul on see < 1%.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

MabThera kutsus ligikaudu 70...80%-l patsientidest esile B-rakkude arvu vähenemise, kuid seerumi immunoglobuliinide sisaldus langes vaid vähestel patsientidel.

Randomiseeritud uuringute MabThera't sisaldavates rühmades kirjeldati suurema esinemissagedusega piirdunud *Candida* infektsioonide ja *herpes zoster*'it. Raskeid infektsioone kirjeldati ligikaudu 4%-l MabThera monoterapiat saanud patsientidest. Kuni 2 aastat kestnud MabThera säilitusravi jooksul täheldati infektsioonide üldise (sh 3. või 4. raskusastme infektsioonide) esinemissageduse suurenemist võrreldes vaatlusrühmaga. 2-aastase raviperioodi jooksul kirjeldatud infektsioonide osas kumulatiivset toksilisust ei esinenud. Lisaks on ravi ajal MabThera'ga kirjeldatud muid raskekujulisi viirusinfektsioone (nii esmaseid, reaktiveerumisi kui ägenemisi), millest mõned lõppesid surmaga. Enamik patsiente oli MabThera't saanud kombinatsioonis kemoterapiaga või osana vereloome tüvirakkude siirdamisest. Nendeks raskekujulisteks viirusinfektsioonideks on näiteks herpesviiruste (tsütomegaloviirus, *varicella zoster* viirus ja *herpes simplex* viirus), JC-viiruse (PML), enteroviiruse (meningoentsefaliit) ja C-hepatiidi viiruse poolt põhjustatud infektsioonid (vt lõik 4.4). Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud ka surmaga lõppenud PML-i juhtusid, mis tekkisid pärast haiguse progresseerumist ja korduvat ravi. Kirjeldatud on B-hepatiidi reaktivatsiooni juhtusid, mis ilmnesis enamasti MabThera't kombinatsioonis tsütotoksilise kemoterapiaga saanud patsientidel. Retsidiveerunud/refraktaarse KLL patsientidel oli 3. või 4. raskusastme B-hepatiidi (reaktiveerumine ja esmane infektsioon) esinemissagedus 2% R-FC vs. 0% FC puhul. Olemasoleva Kaposi sarkoomiga MabThera't saanud patsientidel on täheldatud Kaposi sarkoomi progresseerumist. Need juhud ilmnesis ravimi kasutamisel registreerimata näidustustel ning enamik patsiente olid HIV positiivsed.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes, kus MabThera monoterapiat manustati 4 nädala jooksul, tekkisid vähestel patsientidel hematoloogilised kõrvaltoimed, mis olid tavaliselt kerged ja mööduvad. Rasket (3./4. raskusastme) neutropeeniat kirjeldati 4,2%, aneemiat 1,1% ja trombotsütopeeniat 1,7% patsientidest. Kuni 2 aastat kestnud MabThera säilitusravi jooksul kirjeldati leukopeeniat (5% vs. 2%, 3./4. raskusaste) ja neutropeeniat (10% vs. 4%, 3./4. raskusaste) suurema esinemissagedusega kui vaatlusrühmas. Trombotsütopeenia esinemissagedus oli väike (< 1%, 3./4. raskusaste) ning ei erinenud ravigruppide vahel. Ravikuuri jooksul uuringutes, kus MabThera't kasutati kombinatsioonis kemoterapiaga, oli 3./4. raskusastme leukopeenia (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%), 3. või 4. raskusastme neutropeenia (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% eelnevalt ravimata KLL puhul), 3. või 4. raskusastme pantsütopeenia (R-FC 3% vs. FC 1% eelnevalt ravimata KLL puhul) esinemissagedus tavaliselt suurem kui ainult kemoterapia puhul. Kuid MabThera't ja kemoterapiat saanud patsientidel täheldatud neutropeenia suurem esinemissagedus ei olnud seotud infektsioonide ja infestatsioonide suurema esinemissagedusega võrreldes ainult kemoterapiat saanud patsientidega. Uuringud MabThera intravenoosse ravimvormiga eelnevalt ravimata ja retsidiveerunud/refraktaarse KLL patsientidel on kindlaks teinud, et kuni 25%-l R-FC ravi saanud patsientidest oli neutropeenia pikaajaline (defineeritakse kui neutrofiilide arvu püsimist alla $1 \times 10^9/l$ 24. ja 42. päeva vahemikus pärast viimast annust) või tekkis hiljem (defineeritakse kui neutrofiilide arvu alla $1 \times 10^9/l$ hiljem kui 42 päeva pärast viimast annust patsientidel, kellel ei olnud eelnevalt pikaajalist neutropeeniat või kellel neutrofiilide arv taastus enne 42. päeva) pärast ravi MabThera pluss FC-ga. Aneemia esinemissageduse osas erinevused puudusid. Kirjeldatud on mõningaid hilist tüüpi neutropeenia juhtusid, mis ilmnesis rohkem kui neli nädalat pärast MabThera viimast infusiooni. KLL esmavaliku ravi uuringus esines Binet C-staadiumi patsientidel rohkem kõrvaltoimeid R-FC kui FC rühmas (R-FC 83% vs. FC 71%). Retsidiveerunud/refraktaarse KLL uuringus kirjeldati 3. või 4. raskusastme trombotsütopeeniat 11%-l R-FC rühma ja 9%-l FC rühma patsientidest.

MabThera uuringutes Waldenströmi makroglobulineemiaga patsientidel on ravi alustamise järgselt täheldatud IgM sisalduse mööduvat suurenemist seerumis, mis võib olla seotud hüperviskoossuse ja sellega kaasnevate sümptomitega. Mööduv IgM sisalduse suurenemine taandus tavaliselt vähemalt ravieelse väärtuseni 4 kuu jooksul.

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

MabThera monoterapia kliinilistes uuringutes kirjeldati kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid 18,8%-l patsientidest ning kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid hüpotensioon ja hüpertensioon. Infusiooni ajal kirjeldati 3. või 4. raskusastme südame rütmihäireid (sh ventrikulaarset ja supraventrikulaarset tahhükardiat) ja stenokardiat. Säilitusravi ajal oli 3./4. raskusastme südame häirete esinemissagedus võrreldav MabThera ja vaatlusrühma patsientidel. Südame häireid kirjeldati

tõsiste kõrvaltoimetena (sh kodade virvendus, müokardiinfarkt, vasaku vatsakese puudulikkus, müokardi isheemia) 3%-l MabThera'ga ravitud patsientidest võrreldes < 1%-ga vaatlusrühmas. Uuringutes, kus hinnati MabThera't kombinatsioonis kemoteraapiaga, oli 3. ja 4. raskusastme südame rütmihäirete, peamiselt supraventrikulaarsete arütmiate (nagu tahhükardia ja kodade laperduse/virvenduse) esinemissagedus suurem R-CHOP rühmas (14 patsienti, 6,9%) võrreldes CHOP rühmaga (3 patsienti, 1,5%). Kõik need rütmihäired tekkisid kas MabThera infusiooni foonil või olid seotud soodustavate seisunditega, nagu palavik, infektsioon, äge müokardiinfarkt või olemasolev respiratoorne ja kardiovaskulaarne haigus. Muude 3. ja 4. raskusastme südame häirete (sh südamepuudulikkuse, müokardi haiguse ja koronaartõve ilmingute) esinemissagedus ei erinenud R-CHOP ja CHOP rühmas. KLL puhul oli 3. või 4. raskusastme südame häirete üldine esinemissagedus väike nii esmavaliku ravi uuringus (4% R-FC, 3% FC) kui ka retsidiveerunud/refraktaarse KLL uuringus (4% R-FC, 4% FC).

Respiratoorne süsteem

Kirjeldatud on interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtusid, millest mõned on lõppenud surmaga.

Närvisüsteemi häired

Raviperioodi jooksul (induktsioonravi faas sisaldas R-CHOP ravi kõige rohkem kaheksa tsükli puhul) tekkisid neljal R-CHOP ravi saanud patsiendil (2%), kellel kõigil esinesid kardiovaskulaarsed riskifaktorid, esimese ravitsükli ajal trombemboolsed tserebrovaskulaarsed tüsistused. Muude trombemboolsete tüsistuste esinemissageduse osas puudus erinevus ravirühmade vahel. Kolmel CHOP rühma patsiendil (1,5%) tekkisid aga tserebrovaskulaarsed tüsistused, mis kõik ilmsesid jälgimisperioodi jooksul. KLL puhul oli 3. või 4. raskusastme närvisüsteemi häirete üldine esinemissagedus väike nii esmavaliku ravi uuringus (4% R-FC, 4% FC) kui ka retsidiveerunud/refraktaarse KLL uuringus (3% R-FC, 3% FC).

Kirjeldatud on pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (PRES) / pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi (RPLS) juhtusid. Nähtudeks ja sümptomiteks olid nägemishäired, peavalu, krampid ja vaimse seisundi muutused koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES/RPLS diagnoosi peab kinnitama aju piltidiagnostika. Kirjeldatud juhtude puhul esinesid teadaolevad riskitegurid, sealhulgas patsiendi põhihaigus, hüpertensioon, immuunsupressiivne ravi ja/või kemoteraapia.

Seedetrakti häired

MabThera't mitte-Hodgkini lümfoomi (NHL) raviks saanud patsientidel on täheldatud seedetrakti perforatsiooni teket, mis on mõnedel juhtudel lõppenud surmaga. Enamikel nimetatud juhtudel manustati MabThera't koos kemoteraapiaga.

IgG tase

Retsidiveerunud/refraktaarse follikulaarse lümfoomi MabThera säilitusravi hindavas kliinilises uuringus oli pärast induktsioonravi IgG taseme mediaan madalam normivahemiku alumisest piirist (< 7 g/l) nii vaatlus- kui MabThera rühmas. Vaatlusrühmas suurenes IgG taseme mediaan seejärel üle normivahemiku alampiiri, kuid püsis MabThera'ga ravi jooksul muutumatuna. MabThera rühmas oli 2-aastase raviperioodi jooksul normivahemiku alumisest piirist madalama IgG tasemega patsiente 60%, vaatlusrühmas see protsent vähenes (36% kahe aasta möödudes).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harva on kirjeldatud toksilist epidermaalset nekrolüüsi (Lyelli sündroomi) ja Stevensi-Johnsoni sündroomi, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga.

Patsientide erirühmad - MabThera monoteraapia

Eakad (65-aastased ja vanemad):

Igasuguse raskusastme kõrvaltoimete ja 3./4. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane eakatel ja noorematel (alla 65-aastased) patsientidel.

Laialt levinud haigus:

Ulatusliku haigusega patsientidel esines 3./4. raskusastme kõrvaltoimeid rohkem kui ulatusliku haigusega patsientidel (25,6% vs. 15,4%). Igasuguse raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli nendes kahes rühmas sarnane.

Kordusravi:

Kordusravi saanud patsientide puhul kirjeldatud kõrvaltoimete esinemine oli võrreldav MabThera'ga ravi esmakordselt saanud patsientidega (kõik raskusastmed ja 3./4. raskusastme kõrvaltoimed).

Patsientide alarühmad – MabThera kombinatsioonravi

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Eakatel ravimata või retsidiveerunud/refraktaarse KLL patsientidel oli nooremate (alla 65-aastased) patsientidega võrreldes suurem 3. või 4. raskusastme vere ja lümfisüsteemi kõrvaltoimete esinemissagedus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

MabThera intravenoosse ravimvormi soovitatud annusest suuremate annuste kliinilistes uuringutes kasutamise kogemus on vähenenud. Inimestel seni testitud MabThera suurim intravenoosne annus on 5000 mg (2250 mg/m²), mida testiti annuse suurendamise uuringus kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel. Täiendavaid ohutussignaale ei tuvastatud.

Üleannustamise korral tuleb infusioon kohe katkestada ja patsienti hoolikalt jälgida.

MabThera subkutaanse NHL-i raviks kasutatava ravimvormi uuringus SABRINA (BO22334) manustati kolmele patsiendile kogemata subkutaanset ravimvormi intravenoosel teel kuni rituksimabi maksimaalse annuseni 2780 mg ilma ebasoodsa toime ilmnemiseta.

MabThera üleannustamise või ravivea korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud viit MabThera üleannustamise juhtu. Kolme juhuga kõrvaltoimeid ei kaasnud. Kaks kirjeldatud kõrvaltoimet olid gripitaolised sümptomid rituksimabi 1,8 g annuse manustamisel ja surmaga lõppenud hingamispuudulikkus rituksimabi 2 g annuse puhul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FA01

MabThera subkutaanne ravimvorm sisaldab rekombinantset inimese hüaluronidaasi (rHuPH20). See on ensüüm, mida kasutatakse samaaegselt subkutaanselt manustatavate ravimite dispersiooni ja imendumise suurendamiseks.

Toimemehhanism

Ritüksimab seondub spetsiifiliselt transmembraanse antigeeniga. See glükosüleerimata fosfoproteiin, mida nimetatakse CD20-ks, paikneb pre-B-lümfotsüütidel ja küpsetel B-lümfotsüütidel. See antigeen on ekspresseeritud enam kui 95%-l kõikidest B-rakulistest mitte-Hodgkini lümfoomidest.

CD20 on leitud nii normaalsetel kui pahaloomulistel B-rakkudel, kuid mitte kunagi vereloome tüvirakkudel, pro-B-lümfotsüütidel, normaalsetel plasmarakkudel või normaalsete kudede rakkudel.

Antigeen ei internaliseeru (ei lähe rakku sisse) ega kao raku pinnalt antikehaga seondumisel. CD20 ei ringle vereplasmas vaba antigeenina ja seetõttu ei konkureeri antikehade seondumiskohtadele.

Rituksimabi Fab domeen seondub CD20 antigeeniga B-lümfotsüütidel ja Fc domeen võib mõjutada immuunreaktsioone, mis vahendavad B-rakkude lüüsimist. Efektor-vahendatud raku lüüsi võimalikeks mehhanismideks on komplemendist sõltuv tsütotoksiline reaktsioon, mis on tingitud C1q seondumisest, ja antikehadest sõltuv tsütotoksiline reaktsioon, mis on vahendatud ühe või enama granulotsüütide, makrofaagide ja killer-rakkude pinnal paikneva Fcγ retseptori poolt. Samuti on näidatud, et rituksimabi seondumine B-lümfotsüütide pinnal asuvale CD20 antigeenile põhjustab raku surma apoptoosi teel.

Farmakodünaamilised toimed

MabThera esimese annuse manustamise järgselt langes perifeersete B-rakkude arv alla normi. Pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajate tõttu ravitud patsientidel hakkas B-rakkude arv taastuma 6 ravikuu jooksul ning üldjuhul normaliseerus 12 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist, kuigi mõnel patsiendil võib selleks kuluda kauem aega (kuni mediaanselt 23-kuulise taastumisaajani pärast induktsioonravi). Reumatoidartriidiga patsientidel täheldati pärast kahte 14-päevase intervalliga manustatud MabThera 1000 mg infusiooni perifeerse vere B-rakkude arvu kohest langust. Perifeerse vere B-rakkude arv hakkab suurenema alates 24. nädalast ja enamikel patsientidel täheldatakse normaliseerumist 40. nädalaks sõltumata sellest, kas MabThera't manustati monoterapiiana või kombinatsioonis metotreksaadiga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

MabThera subkutaanse ravimvormi kliiniline efektiivsus ja ohutus kroonilise lümfoidse leukeemia korral

Kahe perioodiga Ib faasi mitmekeskuseline, randomiseeritud, avatud, paralleelsete rühmadega uuring (SAWYER BO25341) viidi läbi eelnevalt ravimata kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel, et uurida koos kemoterapiaga manustatud MabThera subkutaanse ravimvormi farmakokineetilise profiili, efektiivsuse ja ohutuse samaväärsust.

Esimese perioodi eesmärk oli valida MabThera subkutaanse ravimvormi annus, mis viis MabThera intravenoosse ravimvormiga võrreldava minimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni seerumis (C_{min}). Uuringusse kaasati kokku 64 KLL patsienti mis tahes hetkel enne 5. tsüklit MabThera intravenoosse ravimvormi ja kemoterapia samaaegse kasutamise ajal. Uuringu teise perioodi jaoks valiti MabThera subkutaanse ravimvormi annus 1600 mg.

Teise perioodi eesmärk oli kindlaks teha täheldatud C_{min} väärtuste samaväärsus MabThera valitud subkutaanse annuse ja MabThera intravenoosse referentsannuse vahel.

Järgmisesse kahte ravirühma randomiseeriti kokku 176 kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsienti:

- MabThera subkutaanse ravimvormi rühm (n = 88); esimene tsükel MabThera intravenoosse ravimvormiga annuses 375 mg/m² kombinatsioonis kemoterapiaga pluss järgnevad tsüklid (2...6) MabThera subkutaanse 1600 mg ravimvormiga kombinatsioonis kemoterapiaga.
- MabThera intravenoosse ravimvormi rühm (n = 88); esimene tsükel MabThera intravenoosse ravimvormiga annuses 375 mg/m² kombinatsioonis kemoterapiaga, millele järgnes kuni 5 tsüklit MabThera intravenoosse 500 mg/m² ravimvormi manustamist kombinatsioonis kemoterapiaga.

Tabelis 2 on toodud uuringu SAWYER teises perioodis osalenud 176 patsiendi analüüsi ravivastuse määrad.

Tabel 2 Uuringu SAWYER (BO25341) efektiivsustulemused (ravikavatsuslik populatsioon)

		Periood 2 N = 176	
		Rituksimabi intravenoosne ravimvorm (n = 88)	Rituksimabi subkutaanne ravimvorm (n = 88)
ORR^a	Punkthinnang	80,7% (n = 71)	85,2% (n = 75)
	95% CI	[70,9%; 88,3%]	[76,1%; 91,9%]
CRR^a	Punkthinnang	31,8% (n = 28)	27,3% (n = 24)
	95% CI	[22,3%; 42,6%]	[18,3%; 37,8%]
PFS^b	PFS sündmusega patsientide protsent	42,0% (n = 37)	34,1% (n = 30)
	95% CI	0,76 [0,47%; 1,23%]	

ORR – üldine ravivastuse määr

CRR – täieliku ravivastuse määr

PFS – progressioonivaba elulemus (sündmuse - haiguse progresseerumise/retsidiivi või mis tahes põhjusel surma - protsent)

^a – 3. kuu järelkontrolli visiidil (2. periood)

^b – lõpliku analüüsi ajal (järelkontrolli mediaan 53 kuud)

Üldiselt tulemused kinnitavad, et MabThera subkutaansel 1600 mg ravimvormil on MabThera intravenoosse 500 mg/m² ravimvormiga võrreldav kasu/riski profiil.

Immunogeensus

MabThera subkutaanse ravimvormi arendusprogrammist saadud andmed näitavad, et rituksimabi vastaste antikehade teke oli subkutaanse manustamise järgselt võrreldav pärast intravenooset manustamist täheldatuga. Uuringus SAWYER (BO25341) oli ravist tingitud rituksimabi vastaste antikehade esinemissagedus sarnane kahes ravirühmas; 15% intravenoosse vs. 12% subkutaanse ravimvormi rühmas. Ravist tingitud rHuPH20 vastaste antikehade esinemissagedus, mida mõõdeti ainult subkutaanse ravimvormi rühmas, oli 12%. Ühelgi positiivse rHuPH20 vastaste antikehade leiuga patsiendil ei täheldatud positiivset neutraliseerivate antikehade leidu.

MabThera subkutaanse ravimvormi manustamise järgse rituksimabi või rHuPH20 vastaste antikehade tekke kliiniline tähtsus on teadmata. Rituksimabi või rHuPH20 vastaste antikehade leiul puudus mõju MabThera ohutusele, efektiivsusele või farmakokineetikale.

MabThera infusioonilahuse kontsentradi kliiniline efektiivsus ja ohutus kroonilise lümfoidse leukeemia korral

Kahes avatud randomiseeritud uuringus randomiseeriti kokku 817 eelnevalt ravi mittesaanud ja 552 retsidiveerunud/refraktaarse KLL patsienti saama kas FC kemoterapiat (fludarabiin 25 mg/m², tsüklofosfamiid 250 mg/m², päevadel 1...3) iga 4 nädala järel 6 tsüklit või MabThera't kombinatsioonis FC-ga (R-FC). MabThera't manustati annuses 375 mg/m² esimese tsükli jooksul üks päev enne kemoterapiat ja annuses 500 mg/m² iga järgneva ravitsükli 1. päeval. Patsiendid jäeti retsidiveerunud/refraktaarse KLL uuringust välja, kui neid oli eelnevalt ravitud monoklonaalsete antikehadega või kui nad olid refraktaarsed (mida defineeriti kui osalise remissiooni mitte saavutamist vähemalt 6 kuuks) fludarabiini või ükskõik millise nukleosiidi analoogi suhtes. Efektiivsust analüüsiti kokku 810 patsiendil (403 R-FC, 407 FC) esmavaliku ravi uuringus (tabel 2a ja tabel 2b) ja 552 patsiendil (276 R-FC, 276 FC) retsidiveerunud/refraktaarse KLL uuringus (tabel 3).

Esmavaliku ravi uuringus oli pärast mediaanse kestusega 48,1 kuud kestnud vaatlusperioodi progressioonivaba elulemuse mediaan 55 kuud R-FC rühmas ja 33 kuud FC rühmas (p < 0,0001,

logaritmiline astaktest). Üldise elulemuse analüüs näitas R-FC ravi olulist eelist ainult FC kemoterapia ees ($p = 0,0319$, logaritmiline astaktest) (tabel 2a). Progressioonivaba elulemuse paranemist täheldati järjekindlalt enamikes patsiendi alarühmades, mida analüüsiti uuringueelse haigusrisi järgi (st Binet staadiumid A-C) (tabel 2b).

Tabel 2a Kroonilise lümfoidse leukeemia esmaavaliku ravi
Ülevaade efektiivsuse tulemustest MabThera pluss FC vs. ainult FC kasutamisel -
vaatlusperioodi kestuse mediaan 48,1 kuud

Efektiivsuse näitaja	Kaplan-Meieri järgi hinnatud mediaanaeg juhu tekkeni (kuud)			Riski vähenemine
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-astaktest p-väärtus	
Progressioonivaba elulemus (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45%
Üldine elulemus	NR	NR	0,0319	27%
Juhuvaba elulemus	31,3	51,8	< 0,0001	44%
Ravivastuse määr (CR, nPR, või PR)	72,6%	85,8%	< 0,0001	n.a.
CR määr	16,9%	36,0%	< 0,0001	n.a.
Ravivastuse kestus*	36,2	57,3	< 0,0001	44%
Haigusvaba elulemus (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Aeg uue ravini	47,2	69,7	< 0,0001	42%

Ravivastuse määra ja CR määra analüüsiti hii-ruut testi abil. NR: saavutamata; n.a. ei ole kohaldatav

*: kehtib ainult CR, nPR, PR saavutanud patsientide kohta

**: kehtib ainult CR saavutanud patsientide kohta

Tabel 2b Kroonilise lümfoidse leukeemia esmaavaliku ravi
Progressioonivaba elulemuse riskisuhted Binet staadiumi järgi (ITT) -
vaatlusperioodi kestuse mediaan 48,1 kuud

Progressioonivaba elulemus (PFS)	Patsientide arv		Riskisuhe (95% CI)	p-väärtus (Waldi test, korrigeerimata)
	FC	R-FC		
Binet staadium A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet staadium B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Binet staadium C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: usaldusvahemik

Retsidiveerunud/refraktaarse KLL uuringus oli progressioonivaba elulemuse (esmane tulemusnäitaja) mediaan 30,6 kuud R-FC rühmas ja 20,6 kuud FC rühmas ($p=0,0002$, logaritmiline astaktest). Soodsat toimet progressioonivaba elulemuse osas täheldati peaaegu kõikides patsiendi alarühmades, mida analüüsiti vastavalt ravieelsele haigusriskile. R-FC rühmas kirjeldati üldise elulemuse vähest, kuid mitteolulist paranemist FC rühmaga võrreldes.

Retsidiveerunud või refraktaarse haigusega patsientide farmakokineetika/kliinilised andmed puuduvad.

Tabel 3 Retsidiveerunud/refraktaarse kroonilise lümfoidse leukeemia ravi – ülevaade efektiivsuse tulemustest MabThera pluss FC vs. ainult FC kasutamisel (vaatlusperioodi kestuse mediaan 25,3 kuud)

Efektiivsuse näitaja	Kaplan-Meieri järgi hinnatud mediaanaeg juhu tekkeni (kuud)			Riski vähenemine
	FC (N=276)	R-FC (N=276)	Log-astaktest p-väärtus	
Progressioonivaba elulemus (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Üldine elulemus	51,9	NR	0,2874	17%
Juhuvaba elulemus	19,3	28,7	0,0002	36%
Ravivastuse määr (CR, nPR, või PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
CR määr	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Ravivastuse kestus *	27,6	39,6	0,0252	31%
Haigusvaba elulemus (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Aeg uue KLL ravini	34,2	NR	0,0024	35%

Ravivastuse määra ja CR määra analüüsi hii-ruut testi abil.

*: kehtib ainult CR, nPR, PR saavutanud patsientide kohta; NR: saavutamata; n.a. ei ole kohaldatav

***: kehtib ainult CR saavutanud patsientide kohta

Tulemused teistest toetavatest uuringutest, kus MabThera't kasutati kombinatsioonis teiste kemoteraapia skeemidega (sh CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustiin ja kladriiin) eelnevalt ravimata ja/või retsidiveerunud/refraktaarse KLL patsientide raviks, on samuti näidanud suurt üldise ravivastuse määra koos soodsa toimega progressioonivaba elulemuse määra osas, kuigi koos toksilisuse mõõduka suurenemisega (eriti müelotoksilisus). Need uuringud toetavad MabThera kasutamist koos igasuguse kemoteraapiaga.

Ligikaudu 180-lt eelnevalt MabThera'ga ravitud patsiendilt saadud andmed on näidanud kliinilist kasu (kaasa arvatud täieliku ravivastuse saavutamist) ning toetavad kordusravi MabThera'ga.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama rituksimabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta KLL korral. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

MabThera't fikseeritud annuses 1600 mg manustati 5 tsükli vältel subkutaanselt 4-nädalaste intervallide järel pärast esimest tsükli MabThera intravenoosse ravimvormiga eelnevalt ravimata KLL patsientidel kombinatsioonis kemoteraapiaga (fludarabiin ja tsüklofosfamiid, FC). MabThera C_{max} väärtused seerumis 6. tsükli ajal olid madalamad subkutaanse kui intravenoosse ravimvormi rühmas; geomeetrilised keskmised (CV%) väärtused olid 202 (36,1) $\mu\text{g/ml}$ ja 280 (24,6) $\mu\text{g/ml}$ ning geomeetiline keskmine suhe ($C_{max, s.c.}/C_{max, i.v.}$) oli 0,719 (90% CI: 0,653, 0,792). Geomeetiline keskmine t_{max} MabThera subkutaanse ravimvormi rühmas oli ligikaudu 3 päeva, võrrelduna infusiooni lõpus või selle läheduses saabuva t_{max} -iga MabThera intravenoosse ravimvormi rühmas. Geomeetrilised keskmised C_{min} (CV%) väärtused 5. tsükli ajal (enne 6. tsükli annust) olid suuremad MabThera subkutaanse kui intravenoosse ravimvormi rühmas; vastavalt 97,5 $\mu\text{g/ml}$ (42,6) *versus* 61,5 $\mu\text{g/ml}$ (63,9) kohandatud geomeetrilise keskmise suhtega [90% CI] 1,53 [1,27...1,85]. Sarnaselt

olid geomeetrilised keskmised AUC (CV%) väärtused 6. tsükli ajal suuremad subkutaanse kui intravenoosse ravimvormi rühmas; vastavalt 4088 $\mu\text{g}\cdot\text{päev/ml}$ (34,2) ja 3630 $\mu\text{g}\cdot\text{päev/ml}$ (32,8) kohandatud geomeetrilise keskmise suhtega [90% CI] 1,10 [0,98...1,24].
Uuringu BO25341 (SAWYER) populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli hinnanguline absoluutne biosaadavus 68,4%.

Jaotumine/eritumine

MabThera subkutaanse 1600 mg ravimvormi hinnanguline poolväärtusaeg on 30 päeva, hinnanguline kliirens on 0,22 l/päevas ja tsentraalne jaotusruumala on 4,65 l.

Patsientide erirühmad

Tüüpiliselt monoklonaalsetele antikehadele sõltusid rituksimabi farmakokineetilised näitajad keha suuruse näitajatest. Kehapinna suuruse (*body surface area*, BSA) suurenedes suurenesid kõik kliirensi ja ruumala parameetrid. Lisaks oli tsentraalne jaotusruumala veidi (9%) väiksem naistel kui meestel. Subkutaanse ravimvormi imendumise näitajad vähenesid KMI suurenedes. Tingimuslikud simulatsioonid, mis võtsid kokku kõigi keha suurusest sõltuvuste mõju rituksimabi ekspositsioonile, näitasid, et kuigi fikseeritud subkutaanse annuse kasutamisel esinevad suuremad ekspositsiooni ($C_{\min}$ ja AUC_{τ}) erinevused väikese ja suure BSA-ga isikute vahel võrreldes kehakaalu järgi kohandatud intravenoosse annustamisega, võimaldab see hoida $C_{\min}$ ja AUC_{τ} väärtused kõigis BSA rühmades tasemel, mis ei ole madalam intravenoosel manustamisel saavutatust; sel viisil saavutatakse vähemalt sama küllastatus nagu intravenoosel manustamisel. Üle 90 kg kaaluvatel isikutel olid $C_{\min}$ väärtused samad intravenoosse ja subkutaanse manustamise puhul. Isikutel kehakaaluga 60...90 kg ja alla 60 kg olid keskmised $C_{\min}$ väärtused intravenoosse manustamise järgselt vastavalt ligikaudu 16% ja 34% väiksemad kui subkutaanse manustamise puhul. Sarnaselt olid suure BSA-ga isikutel $C_{\min}$ väärtused samad intravenoosse ja subkutaanse manustamise puhul. Keskmise ja väikese BSA puhul olid keskmised $C_{\min}$ väärtused intravenoosse manustamise järgselt vastavalt ligikaudu 12% ja 26% väiksemad kui subkutaanse manustamise puhul.

Lisaks sõltuvusele keha suurusest oli ajast sõltuv kliirens suurem suurema ravieelse kasvajamassiga isikutel, mis on kooskõlas sihtmärgi vahendatud eliminatsiooniga. Suurem ajast sõltuv kliirens suurema kasvajamassiga isikutel viib väiksemate esialgse ekspositsiooni väärtuste ja pikema ajani, mis on vajalik sama ekspositsiooni saavutamiseks nagu väiksema kasvajamassiga isikutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rituksimab on tugevalt spetsiifiline B-rakkudel paikneva CD20 antigeeni suhtes. Makaakidel läbi viidud toksilisuse uuringud ei ole näidanud muud toimet peale oodatava farmakoloogilise toime, milleks on B-rakkude arvu vähenemine perifeerses veres ja lümfoïdkoes.

Arengutoksilisuse uuringud on läbi viidud makaakidel annustega kuni 100 mg/kg (ravi gestatsioonipäevadel 20...50) ning ei ole ilmnenud rituksimabist tingitud fetotoksilisuse tunnuseid. Samas täheldati annusest sõltuvat farmakoloogilist B-rakkude arvu vähenemist loodete lümfoïdkoes, mis püsis postnataalsel perioodil ja millega kaasnes IgG taseme langus nendel vastsündinud loomadel. Nendel loomadel normaliseerus B-rakkude arv 6 kuu jooksul pärast sündi ega mõjutanud reaktsiooni immuniseerimisele.

Standardseid teste mutageensuse uurimiseks ei ole teostatud, kuna need testid ei ole selle molekuli puhul asjakohased. Rituksimabi kartsinogeense toime hindamiseks ei ole pikaajalisi loomkatseid läbi viidud.

Ei ole läbi viidud spetsiifilisi uuringuid, et hinnata rituksimabi või rHuPH20 toimet fertiilsusele. Üldise toksilisuse uuringutes makaakidel ei täheldatud kahjulikke toimeid isas- või emasloomade reproduktiivorganitele. Lisaks ei täheldatud rHuPH20 toimet sperma kvaliteedile.

Hiirte embrüo/loote arengu uuringutes põhjustas rHuPH20 loote kaalu vähenemist ja implantatsiooni ebaõnnestumist süsteemsete ekspositsiooni väärtuste puhul, mis ületasid tunduvalt inimesel saavutatavat terapeutilist ekspositsiooni.

Puuduvad tõendid rHuPH20 süsteemsest ekspositsioonist tingitud düsmorfogeneesi (st teratogeneesi) kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20)

Histidiin

Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

α,α -trehaloosdihüdraat

Metioniin

Polüsorbaat 80 (E433)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei ole täheldatud sobimatust MabThera subkutaanse ravimvormi ja polüpropüleenist või polükarbonaadist süstlamaterjali või roostevabast terasest ülekande- ja süstenõelte ning polüetüleenist Luer-ühenduste vahel.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Pärast esmakordset avamist

Pärast viaalist süstlasse tõmbamist on MabThera subkutaanse ravimvormi lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ning järgnevalt 8 tunni jooksul temperatuuril 30 °C hajusas päevavalguses.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, peab ettevalmistus toimuma kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Ravimi kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused on kasutaja vastutusel.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitust I tüüpi klaasist viaal, millel on butüülkummist punnkork ning alumiiniumist sulgur ja sinine plastmassist eemaldatav ketas, sisaldab 1600 mg/13,4 ml rituksimabi.

Igas karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

MabThera on steriilsetes, säilitusainevabades, mittepürogeensetes, ühekordselt kasutatavates viaalides. MabThera ettevalmistamiseks tuleb kasutada steriilset nõela ja süstalt. Viaalide küljes on eemaldatav kleebis, kuhu on märgitud tugevus, manustamistee ja näidustus. Enne kasutamist tuleb kleebis viaali küljest eemaldada ja süstlale kleepida. Süstalde ja teiste teravate meditsiinitarvikute kasutamisel ja hävitamisel tuleb rangelt kinni pidada järgnevast:

- Nõelu ja süslaid ei tohi kunagi uuesti kasutada
- Kõik kasutatud nõelad ja süslad tuleb asetada teravate esemete konteinerisse (torkekindel ühekordselt kasutatav konteiner).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/067/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. juuni 1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. mai 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
Ameerika Ühendriigid

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056 5802
Ameerika Ühendriigid

Samsung BioLogics
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987
Korea

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639, Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Mitteonkoloogilised näidustused:

Müügiloa hoidja peab tagama, et kõikidele arstidele, kes võivad hakata MabThera't välja kirjutama, on antud järgmised materjalid:

Ravimiteave

Patsiendi hoiatuskaart

Patsiendi hoiatuskaart MabThera mitteonkoloogiliste näidustuste puhul peab sisaldama järgmisi põhikomponente:

- Vajadus kanda kaarti endaga kogu aeg kaasas ja näidata seda kõikidele ravis osalevatele tervishoiutöötajatele.
- Hoiatus infektsioonide ja PML-i, kaasa arvatud sümptomite tekkeriski kohta.
- Sümptomite tekkimisel vajadus patsientidel ühendust võtta oma tervishoiutöötajaga.

Patsiendi hoiatuskaardi peab enne levitamist heaks kiitma kohalik pädev asutus.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MabThera 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

rituksimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal sisaldab 10 mg/ml rituksimabi.

3. ABIAINED

Naatriumtsitraat, polüsorbaat 80, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid, soolhape, süstevesi.
Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

100 mg / 10 ml

Kaks 10 ml viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenosseks manustamiseks pärast lahjendamist
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/067/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

MabThera 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

rituksimab

i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosseks manustamiseks pärast lahjendamist

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 ml viaal (10 mg/ml)

100 mg / 10 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

MabThera 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

rituksimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal sisaldab 10 mg/ml rituksimabi.

3. ABIAINED

Naatriumtsitraat, polüsorbaat 80, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid, soolhape, süstevesi.
Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

500 mg / 50 ml

50 ml viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenosseks manustamiseks pärast lahjendamist
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/067/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

MabThera 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

rituksimab

i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosseks manustamiseks pärast lahjendamist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 ml viaal (10 mg/ml)

500 mg / 50 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

MabThera 1400 mg subkutaanne süstelahus

rituksimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal sisaldab 1400 mg/11,7 ml rituksimabi.

3. ABIAINED

Rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20)

Histidiin

Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

α,α -trehaloosdihüdraat

Metioniin

Polüsorbaat 80

Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1400 mg/11,7 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/067/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

MabThera 1400 mg subkutaanne süstelahus

rituksimab

Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Ainult subkutaanne

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1400 mg/11,7 ml

6. MUU

Teave eemaldataval kleebisel

Lot

MabThera 1400 mg

rituksimab

1400 mg/11,7 ml

s.c. mitte-Hodgkini lümfoomi korral

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

MabThera 1600 mg subkutaanne süstelahus

rituksimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal sisaldab 1600 mg/13,4 ml rituksimabi.

3. ABIAINED

Rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20)

Histidiin

Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

α,α -trehaloosdihüdraat

Metioniin

Polüsorbaat 80

Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1600 mg/13,4 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/067/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

MabThera 1600 mg subkutaanne süstelahus

rituksimab

Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Ainult subkutaanne

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1600 mg/13,4 ml

6. MUU

Teave eemaldataval kleebisel

Lot

MabThera 1600 mg

rituksimab

1600 mg/13,4 ml

s.c. kroonilise lümfoidse leukeemia korral

PATSIENDI HOIATUSKAARDI TEKST MITTEONKOLOOGILISTE NÄIDUSTUSTE KORRAL

<u>MabThera hoiatuskaart</u> <u>mitteonkoloogiliste haigustega patsientidele</u> Miks see kaart on mulle antud? Selle ravimi kasutamisel võib suurenedada tõenäosus infektsioonide tekkeks. Sellel kaardil on kirjas järgmine teave: • Mida on vaja teada enne MabThera manustamist • Millised on infektsiooninähud • Mida teha, kui arvate, et teil võib olla tekkinud infektsioon. Kaardi tagaküljel on kirjas ka teie nimi ning arsti nimi ja telefoninumber. Mida ma pean selle kaardiga tegema? • Kandke seda kaarti kogu aeg endaga kaasas – näiteks rahakotis või käekotis. • Näidake seda kaarti igale teie ravis osalevale arstile, meditsiiniõele või hambaarstile, mitte ainult MabThera'ga ravi määranud eriarstile. Kandke seda kaarti endaga kaasas 2 aastat pärast MabThera viimase annuse manustamist. See on vajalik, sest kõrvaltoimed võivad ilmneda mitmeid kuid pärast ravi lõppu. Millal ei tohi MabThera't manustada? MabThera't ei tohi manustada juhul, kui teil on äge infektsioon või tõsine probleem immuunsüsteemiga. Teavitage oma arsti või meditsiiniõde, kui te saate või olete varem saanud ravimeid, mis mõjutavad immuunsüsteemi, kaasa arvatud keemiaravi. Millised on infektsiooninähud?	Mida ma pean veel teadma? Harva võib MabThera põhjustada tõsist ajuinfektsiooni, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML). See haigus võib lõppeda surmaga. • PML-i sümptomid on järgmised: - Segasus, mäluaotus või mõtlemishäired - Tasakaaluhäired, kõndimisraskused või kõnehäired - Ühe kehapoole jõuetus või nõrkus - Ähmane nägemine või nägemise kaotus. Kui teil tekib mõni nimetatud nähtudest, teavitage sellest otsekohe arsti või meditsiiniõde. Teavitage neid ka sellest, et saate ravi MabThera'ga. Kust saada lisateavet? Lisateabe saamiseks lugege MabThera pakendi infolehte. Ravi alguse kuupäev ja kontaktandmed Kõige viimase infusiooni kuupäev: _____ Esimese infusiooni kuupäev: _____ Patsiendi nimi: _____ Arsti nimi: _____ Arsti kontaktandmed: _____ Tervishoiutöötajaga kohtudes peab teil kindlasti kaasas olema kõikide kasutatavate ravimite nimekiri. Kui teil on küsimusi sellel kaardil oleva teabe kohta, palun pöörduge oma arsti või meditsiiniõe poole.
--	--

Pöörake tähelepanu järgnevalt loetletud võimalikele infektsiooninähtudele: • Palavik või pidev köha • Kaalulangus • Valu ilma vigastuseta • Üldine halb enesetunne või loidus. Kui teil tekib mõni nimetatud nähtudest, teavitage sellest otsekohe arsti või meditsiiniõde. Teavitage neid ka sellest, et saate ravi MabThera'ga.	
---	--

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

MabThera 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

MabThera 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

rituksimab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on MabThera ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne MabThera teile manustamist
3. Kuidas MabThera't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas MabThera't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on MabThera ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on MabThera

MabThera sisaldab toimeainena rituksimabi. See on teatud tüüpi valk, mida nimetatakse monoklonaalseks antikehaks. See kinnitub B-lümfotsüütideks nimetatud valgete vereliblede pinnale. Pärast rituksimabi kinnitumist raku pinnale see rakk sureb.

Milleks MabThera't kasutatakse

MabThera't kasutatakse mitme erineva haiguse raviks täiskasvanutel ja lastel. Arst võib teile MabThera't määrata järgmiste haiguste raviks:

a) Mitte-Hodgkini lümfoom

See on lümfikoe (immuunsüsteem osa) haigus, mis kahjustab B-lümfotsüütideks nimetatud valgeid vereliblesid.

Täiskasvanutele võib MabThera't manustada üksinda või koos teiste ravimitega (keemiaraviga).

Täiskasvanud patsientidel, kellel ravi toimib, võib MabThera't kasutada säilitusravina 2 aasta jooksul pärast esmase ravi lõppu.

Lastele ja noorukitele manustatakse MabThera't koos keemiaraviga.

b) Krooniline lümfotsüüt leukeemia

Krooniline lümfotsüüt leukeemia (KLL) on täiskasvanutel kõige sagedamini esinev leukeemia vorm. KLL kahjustab teatud lümfotsüüte, B-rakke, ning saab alguse luuüdist ja levib lümfisõlmedesse. KLL patsientidel on liiga palju hálbinud lümfotsüüte, mis kuhjuvad peamiselt luuüdis ja veres. Nende hálbinud B-lümfotsüütide vohamine põhjustab teil esinevaid sümptomeid. MabThera kombinatsioonis keemiaraviga hävitab need rakud, mis eemaldatakse organismist järk-järgult bioloogiliste protsesside kaudu.

c) Reumatoidartriit

MabThera't kasutatakse reumatoidartriidi raviks. Reumatoidartriit on liigesehaigus. B-lümfotsüüdid osalevad mõnede teil esinevate sümptomite tekkes. MabThera't kasutatakse reumatoidartriidi raviks inimestel, kes on juba proovinud teisi ravimeid, kuid nende toime on kas lakanud või ei ole olnud piisavalt tõhus või need on põhjustanud kõrvaltoimeid. MabThera't kasutatakse tavaliselt koos teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks.

MabThera aeglustab reumatoidartriidist põhjustatud liigesekahjustuse süvenemist ja parandab igapäevase tegevusega toimetuleku võimet.

Parimat MabThera'ga ravile reageerimist täheldatakse patsientidel, kellel on positiivne reumatoidfaktori (RF) ja/või anti-CCP (*anti-Cyclic Citrullinated Peptide*) leid veres. Mõlemad analüüsid on reumatoidartriidi korral sageli positiivsed ja aitavad kinnitada diagnoosi.

d) Granulomatoosne polüangiit või mikroskoopiline polüangiit

MabThera't kasutatakse granulomatoosse polüangiidi (varem nimetati Wegeneri granulomatoosi) või mikroskoopilise polüangiidi raviks täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest, manustatuna kombinatsioonis kortikosteroididega.

Granulomatoosne polüangiit ja mikroskoopiline polüangiit on kaks veresoonte põletiku vormi, mille tagajärjel tekib peamiselt kopsude ja neerude kahjustus, kuid need võivad kahjustada ka teisi elundeid. Nende haiguste tekkes osalevad B-lümfotsüüdid.

e) Pemphigus vulgaris (harilik villtõbi)

MabThera't kasutatakse mõõduka kuni raske pemphigus vulgaris'e raviks. Pemphigus vulgaris on autoimmuunhaigus, mis põhjustab valulike villide teket nahal ning suu, nina, neelu ja suguelundite limaskestal.

2. Mida on vaja teada enne MabThera teile manustamist

MabThera't ei tohi manustada

- kui olete rituksimabi, teiste rituksimabiga sarnaste valkude või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui teil on praegu raske äge infektsioon
- kui teie immuunsüsteem on nõrgestatud
- kui teil on raske südamepuudulikkus või raskekujuline ravile allumatu südamehaigus ning reumatoidartriit, granulomatoosne polüangiit, mikroskoopiline polüangiit või pemphigus vulgaris

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, ei tohi teile MabThera't manustada. Kui te ei ole kindel, pidage enne MabThera manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne MabThera manustamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla hepatiidi nakkus. Üksikutel juhtudel võib MabThera toimel B-hepatiit uuesti aktiivseks muutuda, mis võib väga harvadel juhtudel lõppeda surmaga. Patsiente, kellel on kunagi olnud B-hepatiidi nakkus, jälgib arst hoolikalt infektsiooninähtude suhtes.
- kui teil on kunagi esinenud südameprobleeme (nagu stenokardia, südamepekslemine või südamepuudulikkus) või hingamisprobleeme.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne MabThera manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Arst võib teid ravi ajal MabThera'ga eriti hoolikalt jälgida.

Ravim sisaldab 7,0 mg polüsorbaat 80 ühes 10 ml viaalis ja 35 mg polüsorbaat 80 ühes 50 ml viaalis, mis vastab 0,7 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Pidage oma arstiga nõu ka juhul, kui te arvate, et võite lähiajal vajada mõnda vaktsineerimist, sealhulgas vaktsineerimised, mis on vajalikud enne teistesse riikidesse reisimist. Teatud vaktsiine ei tohi manustada samal ajal koos MabThera'ga või MabThera manustamisele järgnevate kuude jooksul. Arst kontrollib, kas te peaksite enne MabThera manustamist saama mõnda vaktsiini.

Kui teil on reumatoidartriit, granulomatoosne polüangiit, mikroskoopiline polüangiit või *pemphigus vulgaris*, siis teavitage oma arsti ka sellest:

- kui te arvate, et teil võib olla mõni nakkus, isegi kerge haigus nagu nohu. MabThera avaldab mõju rakkudele, mis aitavad nakkuste vastu võidelda, ning te peate enne MabThera manustamist ootama, kuni nakkus on möödunud. Palun teavitage oma arsti ka sellest, kui teil on varem esinenud palju nakkusi või kui teil esineb raskekujulisi nakkusi.

Lapsed ja noorukid

Mitte-Hodgkini lümfoom

MabThera't saab kasutada mitte-Hodgkini lümfoomi, eeskätt CD20-positiivse difuusse B-suur-rakk lümfoomi (DLBCL), Burkitti lümfoomi (BL)/Burkitti leukeemia (küpsete B-rakkude äge leukeemia, BAL) või Burkitti lümfoomi tunnustega lümfoomi (BLL) raviks lastel alates 6 kuu vanusest ja noorukitel.

Kui te olete või teie laps on alla 18-aastane, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Granulomatoosne polüangiit või mikroskoopiline polüangiit

MabThera't võib kasutada granulomatoosse polüangiidi (varem nimetati Wegeneri granulomatoosiks) või mikroskoopilise polüangiidi raviks lastel ja noorukitel alates 2 aasta vanusest. MabThera kasutamise kohta teiste haigustega lastel ja noortel inimestel on saadud vähesel hulgal andmeid.

Pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega juhul, kui olete või teie laps on alla 18-aastane.

Muud ravimid ja MabThera

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite ja taimsete preparaatide kohta. See on vajalik sellepärast, et MabThera võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada MabThera toimet.

Eriti tähtis on arstile rääkida sellest:

- kui te võtate ravimeid kõrge vererõhu langetamiseks. Teil võidakse paluda mitte võtta neid ravimeid 12 tundi enne MabThera manustamist. See on vajalik sellepärast, et MabThera manustamise ajal võib mõnedel inimestel tekkida vererõhu langus.
- kui te olete kunagi võtnud immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid – näiteks keemiaravimeid või immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (immunosupressandid).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne MabThera manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõele. See on vajalik sellepärast, et MabThera võib läbida platsentat ja avaldada mõju lapsele. Kui te olete rasestuda võiv naine, peate teie ja teie partner kasutama ravi ajal MabThera'ga tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid. Te peate seda jätkama ka 12 kuu jooksul pärast viimast MabThera ravi.

MabThera eritub väga vähesel määral rinnapiima. Kuna pikaajalised mõjud rinnaga toidetavale lapsele on teadmata, ei ole ettevaatuse mõttes soovitatav last rinnaga toita ravi ajal MabThera'ga ja 6 kuu jooksul pärast ravi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole teada, kas MabThera mõjutab autojuhtimise või tööriistade või masinatega töötamise võimet.

MabThera sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 52,6 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) igas 10 ml viaalis ja 263,2 mg igas 50 ml viaalis.

See on võrdne 2,6%-ga (10 ml viaali puhul) ja 13,2%-ga (50 ml viaali puhul) naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas MabThera't manustatakse

Kuidas ravimit manustatakse

MabThera't manustab teile selle ravimi kasutamiskogemusega arst või meditsiiniõde. Selle ravimi manustamise ajal jälgitakse teid hoolikalt võimalike kõrvaltoimete suhtes. MabThera't manustatakse alati veeniinfusiooni teel.

Ravimid, mida manustatakse enne MabThera igakordset manustamist

Enne MabThera manustamist manustatakse teile teisi ravimeid (premedikatsioon) võimalike kõrvaltoimete vältimiseks või vähendamiseks.

Kui palju ja kui tihti te ravi saate

a) Kui te saate mitte-Hodgkini lümfoomi ravi

- *Kui te saate ainult MabThera't*
MabThera't manustatakse üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Võimalikud on korduvad ravikuurid MabThera'ga.
- *Kui te saate MabThera't koos keemiaraviga*
MabThera't manustatakse keemiaraviga samal päeval. Seda manustatakse tavaliselt iga 3 nädala järel kuni 8 korda.
- Kui te allute hästi ravile, võidakse MabThera't manustada säilitusravina iga 2 või 3 kuu järel kahe aasta jooksul. Ravivastusest sõltuvalt võib arst seda muuta.
- Kui olete alla 18 aasta vanune, manustatakse teile MabThera't koos keemiaraviga. Te saate MabThera't kuni 6 korda 3,5...5,5-kuulise perioodi jooksul.

b) Kui te saate kroonilise lümfoidse leukeemia ravi

Kui te saate MabThera't kombinatsioonis keemiaraviga, saate te MabThera infusiooni esimese tsükli 0-päeval ja seejärel iga tsükli esimesel päeval (kokku 6 tsükli). Iga tsükkel kestab 28 päeva. Keemiaravi järgneb MabThera infusioonile. Teie arst otsustab, kas te vajate samaaegset toetavat ravi.

c) Kui te saate reumatoidartriidi ravi

Iga ravikuur koosneb kahest eraldi infusioonist, mis manustatakse 2-nädalase vahega. Võimalikud on korduvad ravikuurid MabThera'ga. Arst otsustab teie haigusnähtude põhjal, millal peaksite saama veel MabThera't. See võib aset leida kuude pärast.

d) Kui te saate granulomatoosse polüangiidi või mikrokoopilise polüangiidi ravi

MabThera'ga ravi koosneb neljast eraldi infusioonist, mis manustatakse nädalaste vahedega. Enne MabThera'ga ravi alustamist manustatakse tavaliselt veenisiseselt kortikosteroide. Arst võib teile igal ajal määrata ravi suukaudsete kortikosteroididega.

Kui olete 18-aastane või vanem ja allute hästi ravile, võidakse teile MabThera't manustada säilitusravina. Seda manustatakse 2 eraldi infusioonina kahe nädalase vahega, millele järgneb 1 infusioon iga 6 kuu järel vähemalt 2 aasta jooksul. Arst võib otsustada teid ravida MabThera'ga kauem (kuni 5 aastat) sõltuvalt sellest, kuidas te ravimile reageerite.

e) Kui te saate pemphigus vulgaris'e ravi

Iga ravikuur koosneb kahest eraldi infusioonist, mis manustatakse 2-nädalase vahega. Kui allute hästi ravile, võidakse teile MabThera't manustada säilitusravina. Seda manustatakse 1 aasta ja 18 kuud pärast esialgset ravi ning pärast seda vajadusel iga 6 kuu järel. Arst võib seda muuta sõltuvalt sellest, kuidas te ravimile reageerite.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamik kõrvaltoimeid on kerged või mööduvad, kuid mõned võivad olla ka tõsised ja vajada ravi. Harva on mõned neist reaktsioonidest lõppenud surmaga.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooni ajal või esimese 24 tunni jooksul pärast infusiooni võivad tekkida palavik, külmavärinad ja värisemine. Harvem võivad mõnedel patsientidel tekkida valu infusioonikohas, villid, sügelus, iiveldus, väsimus, peavalu, raskendatud hingamine, vererõhu tõus, vilistav hingamine, ebamugavustunne kurgus, keele- või kõriturse, kihelustunne ninas või nohu, oksendamine, õhetus või südameklõppimine, südameinfarkt või vereliistakute arvu langus. Süveneda võib olemasolev südamehaigus või stenokardia. Nende sümptomite tekkest teil või teie lapsel **tuleb otsekohe informeerida isikut, kes teile ravimit manustab**, kuna vaja võib olla infusiooniirust vähendada või infusioon peatada. Te võite vajada täiendavat ravi antihistamiinikumi (allergiaravimi) või paratsetamooliga. Infusiooni võib jätkata pärast nende sümptomite taandumist või paranemist. Pärast teist infusiooni on nende reaktsioonide teke vähem tõenäoline. Kui need reaktsioonid on tõsised, võib teie arst otsustada, et lõpetab ravi MabThera'ga.

Infektsioonid

Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil või teie lapsel tekivad infektsiooninähud, sealhulgas:

- palavik, köha, kurguvalu, kõrvetav valu urineerimisel või nõrkustunne või üldine halb enesetunne
- mälukaotus, mõtlemishäired, kõndimisraskused või nägemiskaotus – need võivad olla tingitud väga harva esinevast tõsisest ajuinfektsioonist, mis on lõppenud surmaga (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia ehk PML)
- palavik, peavalu ja kuklakangestus, koordineerimishäire (ataksia), isiksuse muutus, hallutsinatsioonid, teadvuse muutused, krambid või kooma – need võivad olla tingitud tõsisest ajuinfektsioonist (enteroviiruslik meningoentsefaliit), mis võib lõppeda surmaga

Ravi ajal MabThera'ga võivad kergemini tekkida infektsioonid.

Tihti on tegemist külmetushaigusega, kuid esinenud on ka kopsupõletikku, kuseteede infektsioone ja tõsiseid viirusinfektsioone. Need on loetletud „Muude kõrvaltoimete“ all.

Kui te saate reumatoidartriidi, granulomatoosse polüangiidi, mikroskoopilise polüangiidi või *pemphigus vulgaris*'e ravi, leiate selle informatsiooni ka patsiendi hoiatuskaardilt, mille saite oma arstilt. Tähtis on hoiatuskaart alles hoida ja näidata seda oma partnerile või hooldajale.

Nahareaktsioonid

Väga harva võivad tekkida rasked villilised nahareaktsioonid, mis võivad olla eluohtlikud. Nahal või limaskestadel (näiteks suuõõnes, genitaalpiirkonnas või silmalaugudel) võib tekkida punetus, millega sageli kaasneb villide teke, samuti võib esineda palavik. **Nende sümptomite tekkest tuleb otsekohe teatada oma arstile.**

Muud kõrvaltoimed on järgmised:

- a) **Kui te saate või teie laps saab mitte-Hodgkini lümfoomi või kroonilise lümfoidse leukeemia ravi**

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- bakteriaalsed või viirusinfektsioonid, bronhiit
- valgete vereliblede madal arv koos palavikuga või ilma või vereliistakute madal arv
- iiveldus
- kiilad laigud peanahal, külmavärinad, peavalu
- immuunsuse langus – infektsiooni eest kaitsvate ja immunoglobuliinideks (IgG) nimetatud antikehade sisalduse languse tõttu veres

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest):

- verennakkused (sepsis), kopsupõletik, võõtohatis, külmetushaigus, hingamisteede infektsioonid, seennakkused, ebaselge päritoluga infektsioonid, ninakõrvalkoobaste põletik, B-hepatiit
- punaste vereliblede madal arv (aneemia), kõikide vererakkude madal arv
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)
- kõrge veresuhkru tase, kaalulangus, näo ja keha turse, laktaatdehüdrogenaasiks (LDH) nimetatud ensüümi kõrge tase veres, madal kaltsiumisisaldus veres
- ebatavalised nahaärritused – näiteks tuimus, surisemine, torkimine, põletus- ja roomamistunne nahal, vähenenud puutetundlikkus
- rahutus, uinumisraskused
- tugev õhetus näol ja teistes nahapiirkondades veresoonte laienemise tõttu
- peeringlus või ärevus
- suurenenud pisaraeritus, pisarakanali häired, silmapõletik (konjunktiviit)
- kumin kõrvus, kõrvavalu
- südameprobleemid – näiteks südamelihase infarkt, ebakorrapärane või kiire südametegevus
- kõrge või madal vererõhk (vererõhu langus eriti püsti tõusmisel)
- hingamisteede ahenemine, mis põhjustab vilistavat hingamist (bronhospasm), põletik, ärritus kopsudes, kurgus või ninakõrvalkoobastes, hingeldus, nohu
- oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, ärritus või haavandid kurgus ja suus, neelamisprobleemid, kõhukinnisus, seedehäire
- söömishäired, ebapiisav toitumine, mis põhjustab kaalulangust
- nõgestõbi, liighigistamine, öine higistamine
- lihasprobleemid – näiteks lihasjäikus, liigese- või lihasevalu, selja- ja kaelavalu
- kasvaja
- üldine ebamugavus- või halb enesetunne või väsimus, värisemine, gripinäht
- hulgiorganpuudulikkus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel sajast):

- vere hüübimishäired, punaste vereliblede vähenenud tootmine või suurenenud lagundamine (aplastiline hemolüütiline aneemia), lümfisõlmede turse või suurenemine
- meeleolu langus ja huvipuudus või erinevatest tegevustest saadava rahulolu puudumine, närvilisus
- maitsehäired – näiteks maitsetundlikkuse muutused
- südameprobleemid – näiteks südame löögisageduse aeglustumine või stenokardia (rindkerevalu)
- astma, organsüsteemide vähenenud varustamine hapnikuga
- kõhupuhitus

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000st):

- teatud tüüpi antikehade (nimetatakse immunoglobuliinideks – IgM) sisalduse lühiajaline suurenemine veres, surnud vähirakkude lagunemisest tingitud keemilised häired veres
- närvikahjustus kätes ja jalgades, näohalvatus
- südamepuudulikkus
- veresoonte põletik, sh nahanähtusid põhjustav põletik
- hingamispuudulikkus
- sooleseina kahjustus (mulgustus ehk perforatsioon)
- ville põhjustavad raskekujulised nahaprobleemid, mis võivad olla eluohtlikud. Nahal või limaskestadel (näiteks suuõõnes, genitaalpiirkonnas või silmalaugudel) võib tekkida punetus, millega sageli kaasneb villide teke, samuti võib esineda palavik
- neerupuudulikkus
- tugev nägemislangus

Teadmata sagedusega (ei ole teada, kui sageli neid kõrvaltoimeid esineb):

- valgete vereliblede arvu vähenemine, mis ei teki kohe

- vereliistakute arvu langus vahetult pärast infusiooni – see võib olla pöörduv, kuid on harvadel juhtudel lõppenud surmaga
- kuulmislangus, teiste aistingute nõrgenemine
- aju ja ajukelmete infektsioon/põletik (enteroviiruslik meningoentsefaliit)

Mitte-Hodgkini lümfoomiga lapsed ja noorukid:

Mitte-Hodgkini lümfoomiga lastel ja noorukitel esinenud kõrvaltoimed olid üldiselt sarnased mitte-Hodgkini lümfoomi või kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga täiskasvanutel täheldatutega. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid palavik koos teatud tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilide) madala arvuga, suulimaskesta põletik või haavandid ning allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus).

b) Kui te saate reumatoidartriidi ravi

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- infektsioonid, näiteks kopsupõletik (bakteriaalne)
- valu urineerimisel (kuseteede infektsioon)
- allergilised reaktsioonid, mis tekivad suurima tõenäosusega infusiooni ajal, kuid võivad tekkida ka kuni 24 tundi pärast infusiooni
- vererõhu muutused, iiveldus, lööve, palavik, sügelus, nohu või ninakinnisus ja aevastamine, värisemine, kiire südametegevus ja väsimus
- peavalu
- muutused teie arsti poolt tehtavates laboratoorsetes analüüsides. Tekkida võib infektsiooni eest kaitsvate teatud spetsiifiliste veres leiduvate valkude (immunoglobuliinid) sisalduse langus

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest):

- infektsioonid, näiteks kopsutorupõletik (bronhiit)
- täistunne või tuikav valu nina, põskede ja silmade piirkonnas (ninakõrvalkoobaste põletik), kõhuvalu, oksendamine ja kõhulahtisus, hingamisraskused
- jalgade seennakkus („sportlase jalad“)
- kõrge kolesteroolisisaldus veres
- ebanormaalsed aistingud nahal, näiteks tuimus, surisemis-, torkimis- või põletustunne, istmikunärvivalu, migreen, pearinglus
- juuste väljalangemine
- ärevus, depressioon
- seedehäire, kõhulahtisus, happe tagasivool, neelu ja suu ärritus ja/või haavandid
- kõhu-, selja-, lihase- ja/või liigesevalu

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel sajast):

- liigne vedelikupeetus näopiirkonnas ja kehas
- põletik, ärritus ja/või pingsus kopsudes ja kurgus, köha
- nahareaktsioonid, kaasa arvatud nõgestõbi, sügelus ja lööve
- allergilised reaktsioonid, sealhulgas vilistav hingamine või hingeldus, näo ja keele turse, minestus

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000st):

- sümptomite kogum, mis tekib mõne nädala jooksul pärast MabThera infusiooni, sealhulgas allergiataolised reaktsioonid, nagu lööve, sügelus, liigesevalu, lümfisõlmede suurenemine ja palavik
- rasked villilised nahareaktsioonid, mis võivad olla eluohtlikud. Nahal või limaskestadel (näiteks suuõõnes, genitaalpiirkonnas või silmalaugudel) võib tekkida punetus, millega sageli kaasneb villide teke, samuti võib esineda palavik

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- tõsine viirusinfektsioon
- aju ja ajukelmete infektsioon/põletik (enteroviiruslik meningoentsefaliit)

Muu harva kirjeldatud MabThera'st tingitud kõrvaltoime on infektsioonide vastu võitlevate valgete vereliblede (neutrofiilide) arvu langus. Mõned infektsioonid võivad olla tõsised (palun vt selles lõigus sialduvat teavet **Infektsioonide** kohta).

c) Kui te või teie laps saate granulomatoosse polüangiidi või mikroskoopilise polüangiidi ravi

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- infektsioonid, näiteks rindkere infektsioonid, kuseteede infektsioonid (valu urineerimisel), nina-neelupõletikud ja herpesnakkused
- allergilised reaktsioonid, mis tekivad suurima tõenäosusega infusiooni ajal, kuid võivad tekkida ka kuni 24 tundi pärast infusiooni
- kõhulahtisus
- köha või õhupuudus
- ninaverejooksud
- vererõhu tõus
- liigese- või seljavalu
- lihastõmbelused või -värinad
- pearinglus
- treemor (värisemine, tihti käte värisemine)
- unehäired (unetus)
- käte või pahkluude piirkonna turse

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest):

- seedehäired
- kõhukinnisus
- nahalööbed, kaasa arvatud akne või nahalaigud
- naha õhetus või punetus
- palavik
- ninakinnisus või vesine sekreet ninast
- lihaste pinget või valulikkust
- lihasvalu või valu kätes või jalgades
- punaste vereliblede vähesus (aneemia)
- vereliistakute vähesus
- vere kaaliumisisalduse suurenemine
- südame rütmihäired või tavalisest kiirem südametegevus

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000st):

- rasked villilised nahareaktsioonid, mis võivad olla eluohtlikud. Nahal või limaskestadel (näiteks suuõõnes, genitaalpiirkonnas või silmalaugudel) võib tekkida punetus, millega sageli kaasneb villide teke, samuti võib esineda palavik
- varem põetud B-hepatiidi kordumine

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- tõsine viirusinfektsioon
- aju ja ajukelme infektsioon/põletik (enteroviiruslik meningoentsefaliit)

Granulomatoosse polüangiidi või mikroskoopilise polüangiidiga lapsed ja noorukid

Üldiselt olid granulomatoosse polüangiidi või mikroskoopilise polüangiidiga lastel ja noorukitel esinenud kõrvaltoimed sarnased granulomatoosse polüangiidi või mikroskoopilise polüangiidiga täiskasvanutel täheldatuga. Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid infektsioonid, allergilised reaktsioonid ja iiveldus.

d) Kui te saate *pemphigus vulgaris*'e ravi

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- allergilised reaktsioonid, mis tekivad suurima tõenäosusega infusiooni ajal, kuid võivad tekkida ka kuni 24 tundi pärast infusiooni
- peavalu
- infektsioonid, näiteks rindkere infektsioonid
- kauakestev depressioon
- juuste väljalangemine

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest):

- infektsioonid, näiteks nina-neelupõletik, herpesnakkused, silmapõletik, suusoor ja kuseteede infektsioonid (valulik urineerimine)
- meeleoluhäired, näiteks ärrituvus ja depressioon
- nahakahjustused, näiteks sügelus, nõgestõbi ja healoomulised moodustised
- väsimus või pearinglus
- palavik
- liigese- või seljavalu
- kõhuvalu
- lihasevalu
- tavalisest kiirem südametegevus

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- tõsine viirusinfektsioon
- aju ja ajukelme infektsioon/põletik (enteroviiruslik meningoentsefaliit)

MabThera võib põhjustada ka muutusi teie arsti poolt tehtavates laborianalüüsides.

Kui te saate MabThera't koos teiste ravimitega, võivad osad teil tekkinud kõrvaltoimetest olla põhjustatud teistest ravimitest.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas MabThera't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP:“.

Kõlblikkusaeg viitab kuu selle viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida MabThera sisaldab

- Toimeaine on rituksimab. Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg rituksimabi (10 mg/ml). Üks 50 ml viaal sisaldab 500 mg rituksimabi (10 mg/ml).

- Abiained on naatriumtsitraat (E331), polüsorbaat 80 (E433), naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid (E524), soolhape (E507) ja süstevesi. Vt lõik 2 „MabThera sisaldab naatriumi“.

Kuidas MabThera välja näeb ja pakendi sisu

MabThera 100 mg infusioonilahuse kontsentraat on selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane vedelik, mis tarnitakse värvitus klaasviaalis, millel on fluororesiinkattega kummist punnkork ning punase äratõmmatava plastkorgiga alumiiniumist sulgur.

10 ml viaalid – pakendis on 2 viaali

MabThera 500 mg infusioonilahuse kontsentraat on selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane vedelik, mis tarnitakse värvitus klaasviaalis, millel on fluororesiinkattega kummist punnkork ning halli äratõmmatava plastkorgiga alumiiniumist sulgur.

50 ml viaalid – pakendis on 1 viaal

Müügiloa hoidja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Tootja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639, Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 – 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

MabThera 1400 mg subkutaanne süstelahus rituksimab

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on MabThera ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne MabThera teile manustamist
3. Kuidas MabThera't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas MabThera't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on MabThera ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on MabThera

MabThera sisaldab toimeainena rituksimabi. See on teatud tüüpi valk, mida nimetatakse monoklonaalseks antikehaks. See kinnitub B-lümfotsüütideks nimetatud valgete vereliblede pinnale. Pärast rituksimabi kinnitumist raku pinnale see rakk sureb.

MabThera on saadaval veeni manustatava ravimina (MabThera 100 mg või MabThera 500 mg infusioonilahuse kontsentratsioon) ja naha alla süstitava ravimina (MabThera 1400 mg või MabThera 1600 mg subkutaanne süstelahus).

Milleks MabThera't kasutatakse

MabThera 1400 mg kasutatakse mitte-Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutel.

- See on lümfikoe (immuunsüsteem osa) haigus, mis kahjustab B-lümfotsüütideks nimetatud valgeid vereliblesid.

MabThera 1400 mg võib manustada üksinda või koos teiste ravimitega (keemiaraviga).

Ravi alguses manustatakse MabThera't alati veeni (veenisisene infusioon).

Seejärel süstitakse MabThera't naha alla. Arst otsustab, millal alustada MabThera süstidega.

Patsientidel, kellel ravi toimib, võib MabThera't kasutada säilitusravina 2 aasta jooksul pärast esmase ravi lõppu.

2. Mida on vaja teada enne MabThera teile manustamist

MabThera't ei tohi manustada

- kui olete rituksimabi, teiste rituksimabiga sarnaste valkude või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui olete hüaluronidaasi (ensüüm, mis aitab suurendada süstitud toimeaine imendumist) suhtes allergiline
- kui teil on praegu raskekujuline äge infektsioon
- kui teie immuunsüsteem on nõrgestatud

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, ei tohi teile MabThera't manustada. Kui te ei ole kindel, pidage enne MabThera manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne MabThera manustamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla hepatiidi nakkus. Üksikudel juhtudel võib MabThera toimel B-hepatiit uuesti aktiivseks muutuda, mis võib väga harvadel juhtudel lõppeda surmaga. Patsiente, kellel on kunagi olnud B-hepatiidi nakkus, jälgib arst hoolikalt infektsiooninähtude suhtes.
- kui teil on kunagi esinenud südameprobleeme (nt stenokardia, südamepekslemine või südamepuudulikkus) või hingamisprobleeme.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne MabThera manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Arst võib teid ravi ajal MabThera'ga eriti hoolikalt jälgida.

Ravim sisaldab 7,02 mg polüsorbaat 80 ühes 15 ml viaalis, mis vastab 0,6 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Pidage oma arstiga nõu ka juhul, kui te arvate, et võite lähiajal vajada mõnda vaksineerimist, sealhulgas vaksineerimised, mis on vajalikud enne teistesse riikidesse reisimist. Teatud vaktsiine ei tohi manustada samal ajal koos MabThera'ga või MabThera manustamisele järgnevate kuude jooksul. Arst kontrollib, kas te peaksite enne MabThera manustamist saama mõnda vaktsiini.

Lapsed ja noorukid

Pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega juhul, kui olete või teie laps on alla 18-aastane. See on vajalik sellepärast, et MabThera kasutamise kohta lastel ja noorukitel on saadud vähesel hulgal andmeid.

Muud ravimid ja MabThera

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite ja taimsete preparaatide kohta. See on vajalik sellepärast, et MabThera võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada MabThera toimet.

Eriti tähtis on arstile rääkida sellest:

- kui te võtate ravimeid kõrge vererõhu langetamiseks. Teil võidakse paluda mitte võtta neid ravimeid 12 tundi enne MabThera manustamist. See on vajalik sellepärast, et MabThera manustamise ajal võib mõnedel inimestel tekkida vererõhu langus
- kui te olete kunagi võtnud immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid – nt keemiaravimeid või immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (immunosupressandid)

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne MabThera manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõele. See on vajalik sellepärast, et MabThera võib läbida platsentat ja avaldada mõju lapsele.

Kui te olete rasestuda võiv naine, peate teie ja teie partner kasutama ravi ajal MabThera'ga tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid. Te peate seda jätkama ka 12 kuu jooksul pärast viimast MabThera'ga ravi.

MabThera eritub väga vähesel määral rinnapiima. Kuna pikaajalised mõjud rinnaga toidetavale lapsele on teadmata, ei ole ettevaatuse mõttes soovitatav last rinnaga toita ravi ajal MabThera'ga ja 6 kuu jooksul pärast ravi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole teada, kas MabThera mõjutab autojuhtimise või tööriistade või masinatega töötamise võimet.

MabThera sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 11,7 ml viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas MabThera't manustatakse

Kuidas ravimit manustatakse

MabThera't manustab teile selle ravimi kasutamiskogemusega arst või meditsiiniõde. Selle ravimi manustamise ajal jälgitakse teid hoolikalt võimalike kõrvaltoimete suhtes.

Ravi alguses manustatakse MabThera't alati veeni (veenisisene infusioon).

Seejärel süstitakse MabThera't naha alla (subkutaanne süst) ligikaudu 5 minuti jooksul. Klaasviaalil on eemaldatav kleebis täpsete andmetega ravimi kohta. Arst või meditsiiniõde kinnitab kleebise enne süstimist süstla külge.

Arst otsustab, millal alustada MabThera süstetega.

Ravimit süstitakse kõhupiirkonna naha alla, mitte teistesse kehapiirkondadesse. Ravimit ei tohi kõhupiirkonnas süstida kohtadesse, kus nahk punetab, on tekkinud verevalum, hellus või kõvastumus, samuti sünnimärkide või armide piirkonda.

Ravimid, mida manustatakse enne MabThera igat annust

Enne MabThera manustamist manustatakse teile teisi ravimeid (premedikatsioon) võimalike kõrvaltoimete vältimiseks või vähendamiseks.

Kui palju ja kui tihti te ravi saate

- MabThera't manustatakse keemiaraviga samal päeval. Seda manustatakse tavaliselt iga 3 nädala järel kuni 8 korda.
- Kui te allute hästi ravile, võidakse teile MabThera't manustada säilitusravina iga 2 või 3 kuu järel kahe aasta jooksul.

Teie arst võib seda muuta sõltuvalt sellest, kuidas te ravimile reageerite.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamik kõrvaltoimeid on kerged või mööduvad, kuid mõned võivad olla tõsised ja vajada ravi. Harva on mõned nendest kõrvaltoimetest lõppenud surmaga.

Ravimi süstekohas tekkivad reaktsioonid

Paljudel patsientidel tekivad MabThera süstimise kohas mõned paiksed kõrvaltoimed. Nendeks on valu, turse, verevalumi teke, veritsus, naha punetus, sügelus ja lööve.

Kui need reaktsioonid on tõsised, võib arst otsustada, et lõpetab ravi MabThera'ga.

Infektsioonid

Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad infektsiooninähud, sealhulgas:

- palavik, köha, kurguvalu, kõrvetav valu urineerimisel või nõrkustunne või üldine halb enesetunne

- mälukaotus, mõtlemishäired, kõndimisraskused või nägemiskaotus – need võivad olla tingitud väga harva esinevast tõsisest ajuinfektsioonist, mis on lõppenud surmaga (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia ehk PML)
- palavik, peavalu ja kuklakangestus, koordineerimishäire (ataksia), isiksuse muutus, hallutsinatsioonid, teadvuse muutused, krampid või kooma – need võivad olla tingitud tõsisest ajuinfektsioonist (enteroviiruslik meningoentsefaliit), mis võib lõppeda surmaga

Ravi ajal MabThera'ga võivad kergemini tekkida infektsioonid. Tihti on tegemist külmetushaigusega, kuid esinenud on ka kopsupõletikku või kuseteede infektsioone. Need on loetletud „Muude kõrvaltoimete“ all.

Muud kõrvaltoimed on järgmised:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- bakteriaalsed või viirusinfektsioonid, bronhiit
- valgete vereliblede madal arv koos palavikuga või ilma või vereliistakute madal arv
- iiveldus
- kiilad laigud peanahal, külmavärinad, peavalu
- immuunsuse langus – infektsiooni eest kaitsvate ja immunoglobuliinideks (IgG) nimetatud antikehade sisalduse languse tõttu veres

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest):

- verenakkused (sepsis), kopsupõletik, võõtohatid, külmetushaigus, hingamisteede infektsioonid, seennakkused, ebaselge päritoluga infektsioonid, ninakõrvalkoobaste põletik, B-hepatiit
- punase vereliblede madal arv (aneemia), kõikide vererakkude madal arv
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)
- kõrge veresuhkru tase, kehakaalu langus, näo ja keha turse, laktaatdehüdrogenaasiks (LDH) nimetatud ensüümi kõrge tase, madal kaltsiumisisaldus veres
- ebatavalised nahaärritused – näiteks tuimus, surisemine, torkimine, põletus- ja roomamistunne nahal, vähenenud puutetundlikkus
- rahutus, uinumisraskused
- tugev õhetus näol ja teistes nahapiirkondades veresoonte laienemise tõttu
- pearinglus või ärevus
- suurenenud pisaraeritus, pisarakanali häired, silmapõletik (konjunktiviit)
- kumin kõrvus, kõrvavalu
- südameprobleemid – näiteks südamelihase infarkt, ebakorrapärane või kiire südametegevus
- kõrge või madal vererõhk (vererõhu langus eriti püsti tõusmisel)
- hingamisteede ahenemine, mis põhjustab vilistavat hingamist (bronhospasm), põletik, ärritus kopsudes, kurgus või ninakõrvalkoobastes, hingeldus, nohu
- oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, ärritus või haavandid kurgus ja suus, neelamisprobleemid, kõhukinnisus, seedehäire
- söömishäired, ebapiisav toitumine, mis põhjustab kehakaalu langust
- nõgestõbi, liighigistamine, öine higistamine
- lihasprobleemid – näiteks lihasjäikus, liigese- või lihasevalu, selja- ja kaelavalu
- kasvaja valu
- üldine ebamugavus- või halb enesetunne või väsimus, värisemine, gripinähud
- hulgiorganpuudulikkus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel sajast):

- vere hüübimishäired, punaste vereliblede vähenenud tootmine või suurenenud lagundamine (aplastiline hemolüütiline aneemia), lümfisõlmede turse või suurenemine
- meeleolu langus ja huvipuudus või erinevatest tegevustest saadava rahulolu puudumine, närvilisus
- maitsehäired – näiteks maitsetundlikkuse muutused
- südameprobleemid – näiteks südame löögisageduse aeglustumine või stenokardia (rinnaangiin)

- astma, organsüsteemide vähenenud varustamine hapnikuga
- kõhupuhitus

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000st):

- teatud tüüpi antikehade (nimetatakse immunoglobuliinideks – IgM) sisalduse lühiajaline suurenemine veres, surnud vähirakkude lagunemisest tingitud keemilised häired veres
- närvikahjustus kätes ja jalgades, näo halvatus
- südamepuudulikkus
- veresoonte põletik, sh nahanähtusid põhjustav põletik
- hingamispuudulikkus
- sooleseina kahjustus (mulgustus ehk perforatsioon)
- ville põhjustavad raskekujulised nahaprobleemid, mis võivad olla eluohtlikud
- neerupuudulikkus
- tugev nägemislangus (ajunärvide kahjustuse ilming)

Teadmata sagedusega (ei ole teada, kui sageli neid kõrvaltoimeid esineb):

- valgete vereliblede arvu vähenemine, mis ei teki kohe
- vereliistakute arvu langus vahetult pärast infusiooni – see võib olla pöörduv, kuid on harvadel juhtudel lõppenud surmaga
- kuulmislangus, muude aistingute kaotus
- aju ja ajukelmete infektsioon/põletik (enteroviiruslik meningoentsefaliit)

MabThera võib põhjustada ka muutusi arsti poolt määratud laborianalüüsides.

Kui te saate MabThera't koos teiste ravimitega, võivad mõned teil tekkivad kõrvaltoimed olla tingitud teistest ravimitest.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas MabThera't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida MabThera 1400 mg subkutaanne süstelahus sisaldab

- Toimeaine on rituksimab. Iga viaal sisaldab 1400 mg/11,7 ml rituksimabi. Üks ml sisaldab 120 mg rituksimabi.
- Teised koostisosad on rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, α,α -trehaloosdihüdraat, metioniin, polüsorbaat 80 (E433) ja süstevesi. Vt lõik 2 „MabThera sisaldab naatriumi“.

Kuidas MabThera 1400 mg subkutaanne süstelahus välja näeb ja pakendi sisu

MabThera on kasutusvalmis, selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kollakas vedelik, mis on nahaaluse süstelahusena värvitust klaasist viaalis, millel on butüülkummist punnkork ning alumiiniumist sulgur ja roosa plastmassist eemaldatav ketas.

Iga viaal sisaldab 1400 mg/11,7 ml rituksimabi. Igas karbis on üks viaal.

Müügiloa hoidja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Tootja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 – 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

MabThera 1600 mg subkutaanne süstelahus rituksimab

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on MabThera ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne MabThera teile manustamist
3. Kuidas MabThera't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas MabThera't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on MabThera ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on MabThera

MabThera sisaldab toimeainena rituksimabi. See on teatud tüüpi valk, mida nimetatakse monoklonaalseks antikehaks. See kinnitub B-lümfotsüütideks nimetatud valgete vereliblede pinnale. Pärast rituksimabi kinnitumist raku pinnale see rakk sureb.

MabThera on saadaval veeni manustatava ravimina (MabThera 100 mg või MabThera 500 mg infusioonilahuse kontsentratsioon) ja naha alla süstitava ravimina (MabThera 1400 mg või MabThera 1600 mg subkutaanne süstelahus).

Milleks MabThera't kasutatakse

MabThera 1600 mg kasutatakse kroonilise lümfoidse leukeemia raviks täiskasvanutel.

- Krooniline lümfoidne leukeemia (KLL) on täiskasvanutel kõige sagedamini esinev leukeemia vorm. KLL kahjustab teatud lümfotsüüte, B-rakke, ning saab alguse luuüdist ja levib lümfisõlmedesse. KLL patsientidel on liiga palju hälbinud lümfotsüüte, mis kuhjuvad peamiselt luuüdis ja veres. Nende hälbinud B-lümfotsüütide vohamine põhjustab teil esinevaid sümptomeid. MabThera kombinatsioonis keemiaraviga hävitab need rakud, mis eemaldatakse organismist järk-järgult bioloogiliste protsesside kaudu.

Teile manustatakse MabThera 1600 mg koos teiste ravimitega (keemiaraviga).

Ravi alguses manustatakse MabThera't alati veeni (veenisisene infusioon).

Seejärel süstitakse MabThera't naha alla. Arst otsustab, millal alustada MabThera süstidega.

2. Mida on vaja teada enne MabThera teile manustamist

MabThera't ei tohi manustada

- kui olete rituksimabi, teiste rituksimabiga sarnaste valkude või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui olete hüaluronidaasi (ensüüm, mis aitab suurendada süstitud toimeaine imendumist) suhtes allergiline
- kui teil on praegu raskekujuline äge infektsioon
- kui teie immuunsüsteem on nõrgestatud

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, ei tohi teile MabThera't manustada. Kui te ei ole kindel, pidage enne MabThera manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne MabThera manustamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla hepatiidi nakkus. Üksikudel juhtudel võib MabThera toimel B-hepatiit uuesti aktiivseks muutuda, mis võib väga harvadel juhtudel lõppeda surmaga. Patsiente, kellel on kunagi olnud B-hepatiidi nakkus, jälgib arst hoolikalt infektsiooninähtude suhtes.
- kui teil on kunagi esinenud südameprobleeme (nt stenokardia, südamepekslemine või südamepuudulikkus) või hingamisprobleeme.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne MabThera manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Arst võib teid ravi ajal MabThera'ga eriti hoolikalt jälgida.

Ravim sisaldab 8,04 mg polüsorbaat 80 ühes 20 ml viaalis, mis vastab 0,6 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Pidage oma arstiga nõu ka juhul, kui te arvate, et võite lähiajal vajada mõnda vaktsineerimist, sealhulgas vaktsineerimised, mis on vajalikud enne teistesse riikidesse reisimist. Teatud vaktsiine ei tohi manustada samal ajal koos MabThera'ga või MabThera manustamisele järgnevate kuude jooksul. Arst kontrollib, kas te peaksite enne MabThera manustamist saama mõnda vaktsiini.

Lapsed ja noorukid

Pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega juhul, kui olete või teie laps on alla 18-aastane. See on vajalik sellepärast, et MabThera kasutamise kohta lastel ja noorukitel on saadud vähesel hulgal andmeid.

Muud ravimid ja MabThera

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite ja taimsete preparaatide kohta. See on vajalik sellepärast, et MabThera võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada MabThera toimet.

Eriti tähtis on arstile rääkida sellest:

- kui te võtate ravimeid kõrge vererõhu langetamiseks. Teil võidakse paluda mitte võtta neid ravimeid 12 tundi enne MabThera manustamist. See on vajalik sellepärast, et MabThera manustamise ajal võib mõnedel inimestel tekkida vererõhu langus
- kui te olete kunagi võtnud immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid – nt keemiaravimeid või immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (immunosupressandid)

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne MabThera manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõele. See on vajalik sellepärast, et MabThera võib läbida platsentat ja avaldada mõju lapsele.

Kui te olete rasestuda võiv naine, peate teie ja teie partner kasutama ravi ajal MabThera'ga tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid. Te peate seda jätkama ka 12 kuu jooksul pärast viimast MabThera'ga ravi.

MabThera eritub väga vähesel määral rinnapiima. Kuna pikaajalised mõjud rinnaga toidetavale lapsele on teadmata, ei ole ettevaatuse mõttes soovitatav last rinnaga toita ravi ajal MabThera'ga ja 6 kuu jooksul pärast ravi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole teada, kas MabThera mõjutab autojuhtimise või tööriistade või masinatega töötamise võimet.

MabThera sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 13,4 ml viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas MabThera't manustatakse

Kuidas ravimit manustatakse

MabThera't manustab teile selle ravimi kasutamiskogemusega arst või meditsiiniõde. Selle ravimi manustamise ajal jälgitakse teid hoolikalt võimalike kõrvaltoimete suhtes.

Ravi alguses manustatakse MabThera't alati veeni (veenisisene infusioon).

Seejärel süstitakse MabThera't naha alla (subkutaanne süst) ligikaudu 7 minuti jooksul. Klaasviaalil on eemaldatav kleebis täpsete andmetega ravimi kohta.

Arst või meditsiiniõde kinnitab kleebise enne süstimist süstla külge. Arst otsustab, millal alustada MabThera süstetega.

Ravimit süstitakse kõhupiirkonna naha alla, mitte teistesse kehapiirkondadesse. Ravimit ei tohi kõhupiirkonnas süstida kohtadesse, kus nahk punetab, on tekkinud verevalum, hellus või kõvastumus, samuti sünnimärkide või armide piirkonda.

Ravimid, mida manustatakse enne MabThera igat annust

Enne MabThera manustamist manustatakse teile teisi ravimeid (premedikatsioon) võimalike kõrvaltoimete vältimiseks või vähendamiseks.

Kui palju ja kui tihti te ravi saate

Kui te saate MabThera't koos keemiaraviga, saate 1. tsükli 0-päeval MabThera infusiooni ja sellele järgnevad nahaalused süstid iga järgneva tsükli 1. päeval. Tsüklite arv kokku on 6. Iga tsüklil kestab 28 päeva. Keemiaravi tuleb manustada pärast MabThera manustamist.

Arst otsustab, kas peaksite saama samaaegset toetavat ravi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamik kõrvaltoimeid on kerged või mööduvad, kuid mõned võivad olla tõsised ja vajada ravi. Harva on mõned nendest kõrvaltoimetest lõppenud surmaga.

Ravimi süstekohas tekkivad reaktsioonid

Paljudel patsientidel tekivad MabThera süstimise kohas mõned paiksed kõrvaltoimed. Nendeks on valu, turse, verevalumi teke, veritsus, naha punetus, sügelus ja lööve.

Kui need reaktsioonid on tõsised, võib arst otsustada, et lõpetab ravi MabThera'ga.

Infektsioonid

Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad infektsiooninähud, sealhulgas:

- palavik, köha, kurguvalu, kõrvetav valu urineerimisel või nõrkustunne või üldine halb enesetunne
- mälukaotus, mõtlemishäired, kõndimisraskused või nägemiskaotus – need võivad olla tingitud väga harva esinevast tõsisest ajuinfektsioonist, mis on lõppenud surmaga (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia ehk PML)
- palavik, peavalu ja kuklakangestus, koordinatsioonihäire (ataksia), isiksuse muutus, hallutsinatsioonid, teadvuse muutused, krambid või kooma – need võivad olla tingitud tõsisest ajuinfektsioonist (enteroviiruslik meningoentsefaliit), mis võib lõppeda surmaga

Ravi ajal MabThera'ga võivad kergemini tekkida infektsioonid. Tihti on tegemist külmetushaigusega, kuid esinenud on ka kopsupõletikku või kuseteede infektsioone. Need on loetletud „Muude kõrvaltoimete“ all.

Muud kõrvaltoimed on järgmised:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- bakteriaalsed või viirusinfektsioonid, bronhiit
- valgete vereliblede madal arv koos palavikuga või ilma või vereliistakute madal arv
- iiveldus
- kiilad laigud peanahal, külmavärinad, peavalu
- immuunsuse langus – infektsiooni eest kaitsvate ja immunoglobuliinideks (IgG) nimetatud antikehade sisalduse languse tõttu veres

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest):

- verenakkused (sepsis), kopsupõletik, võõtohatis, külmetushaigus, hingamisteede infektsioonid, seennakkused, ebaselge päritoluga infektsioonid, ninakõrvalkoobaste põletik, B-hepatiit
- punase vereliblede madal arv (aneemia), kõikide vererakkude madal arv
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)
- kõrge veresuhkru tase, kehakaalu langus, näo ja keha turse, laktaatdehüdrogenaasiks (LDH) nimetatud ensüümi kõrge tase, madal kaltsiumisisaldus veres
- ebataavalised nahaärritused – näiteks tuimus, surisemine, torkimine, põletus- ja roomamistunne nahal, vähenenud puutetundlikkus
- rahutus, uinumisraskused
- tugev õhetus näol ja teistes nahapiirkondades veresoonte laienemise tõttu
- pearinglus või ärevus
- suurenenud pisaraeritus, pisarakanali häired, silmapõletik (konjunktiviit)
- kumin kõrvus, kõrvavalu
- südameprobleemid – näiteks südamelihase infarkt, ebakorrapärane või kiire südametegevus
- kõrge või madal vererõhk (vererõhu langus eriti püsti tõusmisel)
- hingamisteede ahenemine, mis põhjustab vilistavat hingamist (bronhospasm), põletik, ärritus kopsudes, kurgus või ninakõrvalkoobastes, hingeldus, nohu
- oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, ärritus või haavandid kurgus ja suus, neelamisprobleemid, kõhukinnisus, seedehäire
- söömishäired, ebapiisav toitumine, mis põhjustab kehakaalu langust
- nõgestõbi, liighigistamine, öine higistamine
- lihasprobleemid – näiteks lihasjäikus, liigese- või lihasevalu, selja- ja kaelavalu
- kasvaja
- üldine ebamugavus- või halb enesetunne või väsimus, värisemine, gripinähud
- hulgiorganpuudulikkus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel sajast):

- vere hüübimishäired, punaste vereliblede vähenenud tootmine või suurenenud lagundamine (aplastiline hemolüütiline aneemia), lümfisõlmede turse või suurenemine

- meeleolu langus ja huvipuudus või erinevatest tegevustest saadava rahulolu puudumine, närvilisus
- maitsehäired – näiteks maitsetundlikkuse muutused
- südameprobleemid – näiteks südame löögisageduse aeglustumine või stenokardia (rinnaangiin)
- astma, organsüsteemide vähenenud varustamine hapnikuga
- kõhupuhitus

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000st):

- teatud tüüpi antikehade (nimetatakse immunoglobuliinideks – IgM) sisalduse lühiajaline suurenemine veres, surnud vähirakkude lagunemisest tingitud keemilised häired veres
- närvikahjustus kätes ja jalgades, näo halvatus
- südamepuudulikkus
- veresoonte põletik, sh nahanähtusid põhjustav põletik
- hingamispuudulikkus
- sooleseina kahjustus (mulgustus ehk perforatsioon)
- ville põhjustavad raskekujulised nahaprobleemid, mis võivad olla eluohtlikud
- neerupuudulikkus
- tugev nägemislangus (ajunärvide kahjustuse ilming)

Teadmata sagedusega (ei ole teada, kui sageli neid kõrvaltoimeid esineb):

- valgete vereliblede arvu vähenemine, mis ei teki kohe
- vereliistakute arvu langus vahetult pärast infusiooni – see võib olla pöörduv, kuid on harvadel juhtudel lõppenud surmaga
- kuulmislangus, muude aistingute kaotus
- aju ja ajukelmete infektsioon/põletik (enteroviiruslik meningoentsefaliit)

MabThera võib põhjustada ka muutusi arsti poolt määratud laborianalüüsides.

Kui te saate MabThera't koos teiste ravimitega, võivad mõned teil tekkivad kõrvaltoimed olla tingitud teistest ravimitest.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas MabThera't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida MabThera 1600 mg subkutaanne süstelahus sisaldab

- Toimeaine on rituksimab. Iga viaal sisaldab 1600 mg/13,4 ml rituksimabi. Üks ml sisaldab 120 mg rituksimabi.

- Teised koostisosad on rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, α,α -trehaloosdihüdraat, metioniin, polüsorbaat 80 (E433) ja süstevesi. Vt lõik 2 „MabThera sisaldab naatriumi“.

Kuidas MabThera 1600 mg subkutaanne süstelahus välja näeb ja pakendi sisu

MabThera on kasutusvalmis, selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kollakas vedelik, mis on nahaaluse süstelahusena värvitust klaasist viaalis, millel on butüülkummist punnkork ning alumiiniumist sulgur ja sinine plastmassist eemaldatav ketas.

Iga viaal sisaldab 1600 mg/13,4 ml rituksimabi. Igas karbis on üks viaal.

Müügiloa hoidja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Tootja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 – 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.