

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

MabThera 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui
MabThera 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

MabThera 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Kiekviename ml yra 10 mg rituksimabo.
Kiekviename 10 ml tūrio flakone yra 100 mg rituksimabo.

MabThera 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Kiekviename ml yra 10 mg rituksimabo.
Kiekviename 50 ml tūrio flakone yra 500 mg rituksimabo.

Rituksimabas yra genų inžinerijos būdu pagamintas chimerinis pelės ir žmogaus monokloninių antikūnų preparatas; tai–glikozilintas imunoglobulinas, kurį sudaro žmogaus IgG1 pastoviųjų sričių ir pelės lengvųjų bei sunkiųjų grandinių kintamųjų sričių sekos. Antikūnai gaminami žinduolių (kininių žiurkėnukų kiaušidžių) ląstelių suspensijos kultūroje ir gryninami afininės bei jonų mainų chromatografijos metodais, įskaitant specifinį virusų inaktyvinimą ir šalinimą.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename 10 ml tūrio flakone yra 2,3 mmol (52,6 mg) natrio.
Kiekviename 50 ml tūrio flakone yra 11,5 mmol (263,2 mg) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus ar opalinis, bespalvis ar gelsvas skystis, kurio pH yra 6,2 – 6,8, o osmoliariškumas – nuo 324 iki 396 mOsmol/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ne Hodžkino limfoma (NHL)

MabThera vartojamas negydytai III–IV stadijos folikulinei limfomai gydyti kartu su chemoterapija.

MabThera vartojamas palaikomajam folikulinės limfomos gydymui pacientams, kurių indukcinė terapija buvo veiksminga.

MabThera monoterapija taikoma gydyti III–IV stadijos folikulinę limfomą, atsparią chemoterapijai arba antrą ar daugiau kartų pasikartojusią po chemoterapijos.

MabThera taip pat vartojamas CD20 teigiamai difuzinei didelių B ląstelių ne Hodžkino limfomai gydyti kartu su CHOP (ciklofosfamido, doksorubicino, vinkristino, prednizolono) chemoterapija.

MabThera derinyje su chemoterapija skiriamas vaikams (nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 18 metų amžiaus), kuriems yra anksčiau negydyta pažengusios stadijos CD20 teigiama difuzinė didelių B ląstelių limfoma (DDBLL), Berkito (*Burkitt*) limfoma (BL) ar Berkito (*Burkitt*) leukemija (ūminė subrendusių B ląstelių leukemija) (ÜBLL) arba į Berkito (*Burkitt*) panaši limfoma (BPL), gydyti.

Lėtinė limfocitinė leukemija (LLL)

MabThera kartu su chemoterapija vartojamas anksčiau negydyta ir recidyvuojančia/atsparia LLL sergantiems suaugusiems pacientams gydyti. Nėra pakankamai duomenų apie pacientų, gydytų monokloniniais antikūnais, įskaitant MabThera, arba pacientų, atsparių ankstesniam gydymui MabThera kartu su chemoterapija, veiksmingumą ir saugumą.

Daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje.

Reumatoidinis artritas

MabThera kartu su metotreksatu skiriamas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, kai gydymas kitais ligos eigą keičiančiais vaistais nuo reumato (LEKVN) buvo nepakankamai veiksmingas ar netoleruojamas, įskaitant vienkartinį ar daugiau bandymų gydyti naviko nekrozės faktoriaus (NNF) inhibitoriais.

Įrodyta, kad kartu su metotreksatu vartojamas MabThera sulėtina rentgenu nustatomo sąnarių pažeidimo progresavimą ir pagerina fizinę funkciją.

Granulimatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas

MabThera kartu su gliukokortikoidais skiriamas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia, aktyvios eigos granulimatoze su poliangitu (Wegener'io) (GPA) ir mikroskopiniu poliangitu (MPA).

MabThera kartu su gliukokortikoidais skiriamas remisijai sukelti vaikams (nuo 2 metų iki mažiau nei 18 metų amžiaus), sergantiems sunkia, aktyvios eigos granulimatoze su poliangitu (Wegener'io) (GPA) ir mikroskopiniu poliangitu (MPA).

Paprastoji pūslinė

MabThera skirtas vidutinio sunkumo ar sunkia paprastąja pūsline (PP) sergantiems suaugusiems pacientams gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

MabThera turi būti skiriamas atidžiai prižiūrint patyrusiam sveikatos priežiūros specialistui tokioje patalpoje, kurioje yra visos gaivinimo priemonės neatidėliotinai pagalbai teikti (žr. 4.4 skyrių).

Premedikacijai ir profilaktiniam gydymui skiriami vaistiniai preparatai

Visos indikacijos

Prieš kiekvieną MabThera vartojimą būtina visada skirti premedikaciją, susidedančią iš antipiretiko ir antihistamininio vaistinio preparato (pvz., paracetamolio ir difenhidramino).

Ne Hodžkino limfoma arba lėtinė limfocitinė leukemija

Reikia apsvarstyti premedikacijos gliukokortikoidais poreikį tais atvejais, kai ne Hodžkino limfoma arba lėtinė limfocitinė leukemija sergantiems suaugusiems pacientams gydyti MabThera nėra skiriamas kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra ir gliukokortikoidų.

Ne Hodžkino limfoma sergantiems vaikams likus 30 - 60 minučių iki MabThera infuzijos pradžios reikia skirti premedikaciją paracetamoliu ir H1 antihistamininiu preparatu (pvz., difenhidraminu arba lygiaverčiu preparatu). Be to, reikia paskirti prednizono, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Kad gydant LLL sergančius pacientus sumažėtų naviko irimo sindromo pavojus, per 48 valandas iki gydymo pradžios rekomenduojama profilaktiškai duoti pakankamai skysčių ir skirti urikostatikų. LLL sergantiems pacientams, kurių limfocitų skaičius yra $> 25 \times 10^9/l$, likus nedaug laiko iki MabThera infuzijos rekomenduojama į veną suleisti 100 mg prednizono ar prednizolono, kad sumažėtų ūminės reakcijos į infuziją ir (arba) citokinų išsiskyrimo sindromo dažnis ir sunkumas.

Reumatoidinis artritas, granulimatozė su poliangitu (GPA), mikroskopinis poliangitas (MPA) ir paprastoji pūsline

Reumatoidiniu artritu, GPA, MPA, arba paprastąja pūsline sergantiems pacientams 30 minučių prieš kiekvieną MabThera infuziją turi būti suleista premedikacija 100 mg metilprednizolono doze į veną, kad rečiau pasireikštų ir būtų lengvesnės su infuzija susijusios reakcijos.

GPA arba MPA sergantiems suaugusiems pacientams prieš pirmąją MabThera infuziją 1–3 dienas rekomenduojama į veną suleisti po 1000 mg metilprednizolono paros dozę (paskutinioji metilprednizolono dozė gali būti leidžiama tą pačią dieną kaip pirmoji MabThera infuzija). Vėliau 4 savaitių trukmės indukcinio gydymo MabThera kurso metu ir po jo reikia skirti 1 mg/kg kūno svorio per parą per burną vartojamo prednizono dozę (negalima viršyti 80 mg paros dozės, o vėliau dozę kaip galima greičiau mažinti, atsižvelgiant į klinikinį poreikį).

Prireikus suaugusius pacientus ir vaikus, sergančius GPA ir MPA, ir suaugusius pacientus, sergančius PP, gydymo MabThera metu ir po jo rekomenduojama gydyti profilaktiškai nuo *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos (PJP), atsižvelgiant į vietines klinikinės praktikos rekomendacijas.

GPA ir MPA sergantiems vaikams prieš pirmąją MabThera infuziją reikia skirti 3 dienas į veną po 30 mg/kg metilprednizolono paros dozę (neviršijant 1 g/paros dozės), siekiant išvengti sunkaus vaskulito. Galima skirti iki trijų papildomų 30 mg/kg metilprednizolono dozių į veną prieš pirmąją MabThera infuziją.

Pabaigus metilprednizolono infuzijas į veną, pacientui reikia skirti prednizono po 1 mg/kg kūno svorio per parą per burną (neviršijant 60 mg paros dozės), o vėliau dozę kaip galima greičiau mažinti, atsižvelgiant į klinikinį poreikį (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas

Svarbu patikrinti vaistinio preparato ženklimą ir įsitikinti, kad pacientui ketinama skirti tinkamą gydytojo paskirtą farmacinę formą (leidžiamą į veną arba po oda).

Dozės reguliavimas gydymo metu

MabThera dozės mažinti nerekomenduojama. Kai MabThera vartojamas kartu su chemoterapija, reikia įprastiniu būdu mažinti chemoterapinių vaistinių preparatų dozes.

Ne Hodžkino limfoma

Folikulinė ne Hodžkino limfoma

Sudėtinė terapija

Rekomenduojama MabThera, vartojamo kartu su chemoterapija, dozė anksčiau negydytai ar pasikartojusiai bei atspariai folikulinei limfomai gydyti yra 375 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto vienam ciklui, iš viso iki 8 ciklų.

MabThera infuzija daroma pirmąją kiekvieno chemoterapijos ciklo dieną, jei reikia, suleidus į veną gliukokortikoidų, įeinančių į chemoterapijos derinį.

Palaikomasis gydymas

- Anksčiau negydyta folikulinė limfoma

Jei anksčiau negydytos folikulinės limfomos indukcinė terapija buvo veiksminga, rekomenduojama MabThera dozė palaikomajam folikulinės limfomos gydymui yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto kas 2 mėnesius (pradedant nuo dviejų mėnesių po paskutinės indukcinio gydymo dozės) iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus (iš viso 12 infuzijų).

- Recidyvuojanti arba atspari folikulinė limfoma

Jei recidyvuojančios ar atsparios folikulinės limfomos indukcinė terapija buvo veiksminga, rekomenduojama MabThera dozė palaikomajam folikulinės limfomos gydymui yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto kas 3 mėnesius (pradedant nuo trijų mėnesių po paskutinės indukcinio gydymo dozės) iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus (iš viso 8 infuzijos).

Monoterapija

Recidyvuojanti arba atspari folikulinė limfoma

MabThera, vartojama kaip vienintelis vaistas suaugusių pacientų, sergančių III–IV stadijos chemoterapijai atsparia arba antrą ar daugiau kartų po chemoterapijos pasikartojusia folikuline limfoma, indukciniai terapijai, rekomenduojama dozė yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto, infuzuojama į veną kartą per savaitę keturias savaites.

Jei ankstesnis pasikartojusios ar gydymui atsparios folikulinės limfomos gydymas vien MabThera buvo veiksmingas, rekomenduojama MabThera dozė kartotinei monoterapijai yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto, infuzuojama į veną kartą per savaitę keturias savaites (žr. 5.1 skyrių).

Suaugusiųjų difuzinė didelių B ląstelių ne Hodžkino limfoma

MabThera turi būti vartojamas kartu su CHOP chemoterapija. Rekomenduojamoji dozė yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto, leidžiama pirmąjį kiekvieno chemoterapijos ciklo dieną aštuonis ciklus. MabThera infuzuojamas į veną po gliukokortikoido, įeinančio į CHOP sudėtį, infuzijos. Difuzinės didelių B ląstelių ne Hodžkino limfomos gydymo MabThera kartu su kitais chemoterapijos būdais veiksmingumas ir saugumas nenustatytas.

Lėtinė limfocitinė leukemija

Rekomenduojamoji MabThera, vartojama kartu su chemoterapija, dozė anksčiau negydytiems ir pakartotinai susirgusiems/gydymui atspariems pacientams yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto, leidžiama nulinę pirmo chemoterapijos ciklo dieną, paskui – po 500 mg/m² kūno paviršiaus ploto, leidžiama pirmąjį kiekvieno naujo ciklo dieną, iš viso šešis ciklus. Chemoterapija turi būti skiriama po MabThera infuzijos.

Reumatooidinis artritas

MabThera gydomiems pacientams prieš kiekvieną infuziją reikia duoti „Paciento budrumo lapelį“.

Gydymo MabThera kursas – dvi 1000 mg infuzijos į veną. Rekomenduojamasis MabThera dozavimas yra 1000 mg infuzija į veną, po kurios praėjus 2 savaitėms atliekama antra 1000 mg infuzija.

Tolimesnių gydymo kursų poreikis turi būti vertinamas praėjus 24 savaitėms po paskutinio kurso. Jeigu tuo metu liekamasis ligos aktyvumas tebėra, reikalingas pakartotinis gydymas. Kitu atveju pakartotinis gydymas skiriamas tik ligai suaktyvėjus.

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis poveikis paprastai pasireiškia praėjus 16–24 savaitėms po pradinio gydymo kurso. Jeigu per šį laikotarpį nepastebima jokio gydomojo poveikio, reikia kruopščiai apsvarstyti, ar gydymą tęsti.

Granulimatozė su poliangitu (GPA) ir mikroskopinis poliangitas (MPA)

Prieš kiekvieną infuziją MabThera gydomiems pacientams reikia duoti „Paciento budrumo lapelį“.

Suaugusiųjų remisijos indukcija

Rekomenduojama MabThera dozė ligos remisijai sukelti suaugusiems pacientams, sergantiems GPA ir MPA, yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto, ši dozė skiriama infuzijos į veną būdu kartą per savaitę 4 savaites (iš viso skiriamos keturios infuzijos).

Suaugusiųjų palaikomasis gydymas

Jeigu ligos remisija buvo sukurta skiriant MabThera, palaikomąjį gydymą suaugusiems pacientams, sergantiems GPA ir MPA, reikia pradėti ne anksčiau kaip praėjus 16 savaičių po paskutiniosios MabThera infuzijos.

Jeigu ligos remisija buvo sukurta skiriant kitą įprastinį gydymą imunosupresantais, palaikomąjį gydymą MabThera reikia pradėti per 4 savaičių trukmės laikotarpį nuo ligos remisijos pradžios.

MabThera reikia skirti kaip dvi 500 mg intravenines (IV) infuzijas su dviejų savaičių pertrauka tarp jų, o vėliau skirti po 500 mg IV infuzijas kas 6 mėnesius. Po pasiektos remisijos (t. y., nesant klinikinių požymių ir simptomų) pacientams MabThera reikia skirti bent 24 mėnesius. Pacientams, kuriems gali būti didesnė atkryčio rizika, gydytojai turėtų apsvarstyti ilgesnės palaikomojo gydymo MabThera trukmės poreikį (iki 5 metų).

Paprastoji pūsline

Prieš kiekvieną infuziją MabThera gydomiems pacientams reikia duoti „Paciento budrumo lapelį“.

Rekomenduojamas MabThera dozavimas gydant paprastąją pūsline sergančius pacientus yra 1000 mg dozė, skiriama intraveninės (IV) infuzijos būdu, o vėliau po dviejų savaičių pertraukos skiriant antrąją 1000 mg IV infuziją, šio vaistinio preparato vartojant derinyje su laipsniškai mažinamos gliukokortikoidų dozės gydymo kursu.

Palaikomasis gydymas

Palaikomajam gydymui reikia skirti 500 mg dozės IV infuziją praėjus 12 mėnesių ir 18 mėnesių ir vėliau kas 6 mėnesius arba jeigu reikia, atsižvelgiant į klinikinės būklės įvertinimą.

Atkryčio gydymas

Pasireiškus ligos atkryčiui, pacientams galima skirti 1000 mg dozės IV infuziją. Sveikatos priežiūros specialistas taip pat turėtų apsvarstyti gydymo gliukokortikoidais atnaujinimo ar jų dozės padidinimo pacientui poreikį, atsižvelgiant į klinikinės būklės įvertinimą.

Vėlesnes infuzijas galima skirti ne anksčiau kaip praėjus 16 savaičių po ankstesniosios infuzijos.

Specialios pacientų grupės

Vaikų populiacija

Ne Hodžkino limfoma

Vaikams nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 18 metų amžiaus, kuriems yra anksčiau negydyta pažengusios stadijos CD20 teigiama DDBLL/BL/ÜBLL/BPL, MabThera reikia skirti kartu su sisteminio poveikio *Lymphome Malin B* (LMB) chemoterapija (žr. 1 ir 2 lenteles). Rekomenduojama MabThera dozė, skiriama infuzijos į veną būdu, yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP). MabThera dozės nereikia koreguoti kitaip, nei pagal kūno paviršiaus plotą.

MabThera saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 18 metų amžiaus, skiriant kitoms indikacijoms nei anksčiau negydyta pažengusios stadijos CD20 teigiama

DDBL/BL/ŪBL/BPL, neištirti. Duomenų apie jaunesnius nei 3 metų pacientus turima nedaug. Daugiau informacijos pateikiama 5.1 skyriuje.

MabThera negalima skirti vaikams nuo gimimo iki 6 mėnesių amžiaus, sergantiems CD20 teigiama difuzine didelių B ląstelių limfoma (žr. 5.1 skyrių).

1 lentelė. MabThera dozavimas skiriant ne Hodžkino limfoma sergantiems vaikams

Ciklas	Gydymo diena	Vaistinio preparato skyrimo ypatumai
Prefazė (COP)	MabThera neskiriamas	-
1-asis indukcijos kursas (COPDAM1)	2-oji diena (atitinka 6-ąją prefazės dieną) Pirmoji MabThera infuzija	Pirmojo indukcijos kurso metu kaip dalis chemoterapijos schemos skiriama prednizono, kurio turi būti vartojama prieš MabThera skyrimą.
	1-oji diena Antroji MabThera infuzija	MabThera bus skiriamas praėjus 48 valandoms po pirmosios MabThera infuzijos.
2-asis indukcijos kursas (COPDAM2)	2-oji diena Trečioji MabThera infuzija	Antrojo indukcijos kurso metu, kai vartojama MabThera, prednizono neskiriama.
	1-oji diena Ketvirtoji MabThera infuzija	MabThera bus skiriamas praėjus 48 valandoms po trečiosios MabThera infuzijos.
1-asis konsolidacijos kursas (CYM/CYVE)	1-oji diena Penktoji MabThera infuzija	MabThera vartojimo metu prednizono neskiriama.
2-asis konsolidacijos kursas (CYM/CYVE)	1-oji diena Šeštoji MabThera infuzija	MabThera vartojimo metu prednizono neskiriama.
1-asis palaikomojo gydymo kursas (M1)	25-28-oji antrojo konsolidacijos kurso (CYVE) dienos MabThera neskiriamas	Gydymas pradedamas, kai po antrojo konsolidacijos kurso (CYVE) atsistatė ląstelių skaičius periferiniame kraujyje ir ANS yra $> 1,0 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius yra $> 100 \times 10^9/l$.
2-asis palaikomojo gydymo kursas (M2)	28-oji pirmojo palaikomojo gydymo kurso (M1) diena MabThera neskiriamas	-
ANS – absoliutus neutrofilų skaičius; COP – ciklofosfamidai, vinkristinas, prednizonas; COPDAM – ciklofosfamidai, vinkristinas, prednizonas, doksorubicinas, metotreksatas; CYM – (CYtarabine, Aracytine, Ara-C), metotreksatas; CYVE – (CYtarabine, Aracytine, Ara-C), VPozidas (VP16)		

2 lentelė. Ne Hodžkino limfoma sergančių vaikų gydymo planas: chemoterapija kartu su MabThera

Gydymo planas	Paciento ligos stadija	Vaistinio preparato skyrimo ypatumai
B grupė	III stadija su dideliu LDH aktyvumu ($> N \times 2$), IV stadija, neišplitusi į CNS	Prefazė ir vėliau skiriami 4 gydymo kursai: 2 indukcijos kursai (COPADM) kartu su DDMTX 3 g/m^2 ir 2 konsolidacijos kursai (CYM).
C grupė	C1 grupė: BŪL, neišplitusi į CNS; IV stadija ir BŪL, išplitusi į CNS, tačiau ląstelių nenustatoma likvoro tyrime C3 grupė: BŪL, kai ląstelių nustatoma likvoro tyrime; IV stadija, kai ląstelių nustatoma likvoro tyrime	Prefazė ir vėliau skiriami 6 gydymo kursai: 2 indukcijos kursai (COPADM) kartu su DDMTX 8 g/m^2 , 2 konsolidacijos kursai (CYVE) ir 2 palaikomojo gydymo kursai (M1 ir M2).
Kitą gydymo kursą reikia paskirti iškart, kai tik atsistato kraujo ląstelių skaičiai ir tai leidžia paciento būklė, išskyrus palaikomojo gydymo kursus, kurie skiriami praėjus 28 dienų trukmės laiko tarpui.		
BŪL – Berkito (<i>Burkitt</i>) leukemija (ūminė subrendusių B ląstelių leukemija); CNS – centrinė nervų sistema; DDMTX – didelių dozių metotreksatas; LDH – laktatdehidrogenazė		

Granulimatozė su poliangitu (GPA) ir mikroskopinis poliangitas (MPA)

Remisijos indukcija

Rekomenduojama MabThera dozė ligos remisijai sukelti vaikams, sergantiems sunkiu, aktyvios eigos GPA ar MPA, yra 375 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto, ši dozė skiriama infuzijos į veną būdu kartą per savaitę 4 savaites.

MabThera saugumas ir veiksmingumas vaikams 2 metų iki mažiau nei 18 metų amžiaus, skiriant kitoms indikacijoms nei sunkus, aktyvios eigos GPA ar MPA, neiširti.

MabThera negalima skirti jaunesniems kaip 2 metų vaikams, sergantiems sunkiu, aktyvios eigos GPA ar MPA, kadangi gali pasireikšti nepakankamas imuninės sistemos atsakas į vakcinaciją, naudojamą išvengti įprastų vaikystės laikotarpiu pasitaikančių ligų (pvz., tymų, kiaulytės, raudonukės ir poliomieliito) (žr. 5.1 skyrių).

Senyvi žmonės

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės keisti nereikia.

Vartojimo metodas

Visos indikacijos

Paruoštas MabThera tirpalas turi būti infuzuojamas į veną per atskirą infuzijos sistemą. Negalima paruoštų infuzinių tirpalų švirkšti į veną srove ar staigiai.

Pacientą reikia dažnai stebėti, ar neprasideda citokinų išsiskyrimo sindromas (žr. 4.4 skyrių). Jei atsiranda sunkios reakcijos simptomų, ypač ryškus dusulys, bronchų spazmas arba hipoksija, infuziją būtina nedelsiant nutraukti. Paskui pacientus, sergančius ne Hodžkino limfoma, reikia tirti, ar nėra naviko irimo sindromo – daryti reikiamus laboratorinius tyrimus, o plaučių infiltracijai nustatyti – atlikti krūtinės rentgenologinį tyrimą. Visiems pacientams infuzijos neatnaujinti, kol visiškai išnyks simptomai, sunormalės laboratorinių tyrimų ir krūtinės rentgenografijos duomenys. Tada infuziją galima atnaujinti iš pradžių bent perpus mažesniu greičiu. Jei antrą kartą pasikartoja tokia pati sunki

nepageidaujama reakcija, atsižvelgiant į konkrečią situaciją reikia kruopščiai apvarstyti, ar nevertėtų gydymą nutraukti.

Lengva arba vidutinio sunkumo su infuzija susijusi reakcija (žr. 4.8 skyrių) dažniausiai praeina sumažinus infuzijos greitį. Simptomams sumažėjus infuziją galima vėl pagreitinti.

Suaugusiųjų ne Hodžkino limfoma, lėtinė limfocitinė leukemija, reumatoidinis artritas, paprastoji pūslinė, suaugusiųjų ir vaikų granuliozė su poliangitu (GPA) ir mikroskopinis poliangitas (MPA)

Pirmoji infuzija

Rekomenduojamas pradinis infuzijos greitis yra 50 mg/val.; po pirmųjų 30 minučių infuzijos greitį kas 30 minučių galima didinti po 50 mg/val. iki maksimalaus 400 mg/val. greičio.

Kitos infuzijos

Kitas MabThera dozes galima lašinti į veną pradiniu 100 mg/val. greičiu, o paskui kas 30 minučių greitį didinti po 100 mg/val. iki maksimalaus 400 mg/val. greičio.

Ne Hodžkino limfoma sergantiems vaikams

Pirmoji infuzija

Rekomenduojamas pradinis infuzijos greitis yra 0,5 mg/kg/val. (daugiausia 50 mg/val.); jeigu nepasireiškia padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusių reakcijų, infuzijos greitį kas 30 minučių galima didinti po 0,5 mg/kg/val. iki maksimalaus 400 mg/val. greičio.

Kitos infuzijos

Kitas MabThera dozes galima lašinti į veną pradiniu 1 mg/kg/val. greičiu (daugiausia 50 mg/val.); infuzijos greitį kas 30 minučių galima didinti po 1 mg/kg/val. iki maksimalaus 400 mg/val. greičio.

Reumatoidinis artritas

Alternatyvus kitų (vėlesnių) greitesnių infuzijų būdas

Jeigu pacientams skiriant pirmąją ar kitas 1000 mg MabThera dozės infuzijas pagal įprastą schemą nepasireiškė sunkių su infuzija susijusių reakcijų, antrąją ir vėlesnes infuzijas galima sulašinti greičiau naudojant tokios pačios koncentracijos kaip ankstesnės infuzijos tirpalą (250 ml tūrio 4 mg/ml). Infuziją pradėkite 250 mg/val. greičiu ir taip lašinkite pirmąsias 30 minučių, o kitas 90 minučių vaistinio preparato lašinkite 600 mg/val. greičiu. Jeigu ši greitesnė infuzija gerai toleruojama, tokią lašinimo schemą galima naudoti ir skiriant kitas infuzijas.

Pacientams, kuriems nustatyta kliniškai reikšminga širdies ir kraujagyslių liga, įskaitant aritmijas, arba kuriems anksčiau pasireiškė sunkių su infuzija susijusių reakcijų skiriant bet kokių biologinių vaistinių preparatų ar rituksimabo, greitesnės infuzijos skirti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, pelių baltymams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvios, sunkios infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Sunki imuniteto slopinimo būklė.

Sunkus širdies nepakankamumas (Niujorko širdies asociacijos IV grupė) arba sunki nekontroliuojama širdies liga tik skiriant reumatoidiniam artritui, granuliomatozei su poliangitu, mikroskopiniam poliangitui ir paprastajai pūslinei gydyti (žr. 4.4 skyriuje apie kitas širdies ir kraujagyslių ligas).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija

Kiekvienam nuo reumatoidinio artrito, GPA, MPA ar paprastosios pūslinės MabThera gydomam pacientui prieš kiekvieną infuziją reikia duoti „Paciento budrumo lapelį“. Budrumo lapelyje yra pacientui svarbi saugumo informacija apie galimą padidėjusį infekcijų pavojų, įskaitant progresuojančiąją daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL).

Gauta pranešimų apie labai retai pasireiškusius mirtį lėmusius PDL atvejus MabThera vartojusiems pacientams reumatoidiniam artritui ir autoimuninėms ligoms (įskaitant sisteminę raudonąją vilkligę (SRV) ir vaskulitą) gydyti ir po MabThera pateikimo į rinką NHL ir LLL gydyti (kai dauguma pacientų buvo gydomi MabThera kartu su chemoterapija arba kaip kraujo kamieninių ląstelių transplantacijos procedūros dalis). Pacientus reikia reguliariai stebėti, ar neatsiranda kokių nors naujų simptomų, taip pat ar neryškėja neurologiniai simptomai ar požymiai, kurie galėtų kelti PDL įtarimą. Jeigu PDL įtariama, gydymą MabThera reikia sustabdyti, kol PDL bus paneigta. Klinikistas turi vertinti paciento būklę, kad galėtų nustatyti, ar simptomai rodo nervų sistemos disfunkciją; jeigu taip, – ar šie simptomai gali būti būdingi PDL. Atsižvelgiant į klinikinę būklę, gali būti reikalinga neurologo konsultacija.

Jeigu yra bet kokių abejonių, gali reikėti papildomų tyrimų, įskaitant atlikti MRT (geriau su kontrastu), JC viruso DNR tyrimą smegenų skystyje ir kartotinį neurologinės būklės įvertinimą.

Gydytojai turi būti ypač budrūs tų PDL simptomų atžvilgiu, kurių pacientai gali nepastebėti (pvz., pažinimo, nervų sistemos ar psichikos sutrikimų simptomai). Pacientams taip pat reikia patarti apie savo gydymą informuoti partnerį ar globėjus, kadangi jie gali pastebėti simptomus, kurių patys pacientai nepastebi.

Pacientui susirgus PDL, gydymą MabThera būtina nutraukti visam laikui. PDL sergančių pacientų, kurių imunitetas nuslopintas, imuninei sistemai sunormalėjus, pastebėtas būklės stabilizavimasis arba pagerėjimas. Kol kas nežinoma, ar anksti nustačius PDL ir nutraukus gydymą MabThera, būklė gali panašiai stabilizuotis ar pagerėti.

Širdies sutrikimai

MabThera gydomiems pacientams pasitaiko krūtinės angina, širdies aritmija (pavyzdžiui, prieširdžių plazdėjimas ar virpėjimas), širdies nepakankamumas ir (arba) miokardo infarktas, Taigi pacientus, sergančius širdies liga ir (arba) kuriems taikoma kardiotoksinė chemoterapija, reikia atidžiai stebėti (žiūrėkite toliau Su infuzija susijusios reakcijos).

Infekcijos

Atsižvelgiant į MabThera veikimo mechanizmą ir į žinomus dalykus, kad B ląstelės svarbios palaikant normalų imuninės sistemos atsaką, po gydymo MabThera pacientams gali būti padidėjusi infekcijų pasireiškimo rizika (žr. 5.1 skyrių). Gydant MabThera gali pasireikšti sunkios, kartais mirtinos infekcijos (žr. 4.8 skyrių). MabThera negalima vartoti pacientams, kuriems yra aktyvi, sunki infekcija (pvz., tuberkuliozė, sepsis ir sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltos infekcijos; žr. 4.3 skyrių) arba labai nuslopintas imunitetas (pvz., yra labai mažas CD4 arba CD8 ląstelių skaičius). Gydytojai turi būti atsargūs svarstydami, ar gydyti MabThera pacientus, sirgusius kartotinėmis ar lėtinėmis infekcijomis arba sergančius ligomis, sudarančiomis palankias sąlygas sunkioms infekcijoms, pvz., hipogamaglobulinemija (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydyti MabThera rekomenduojama nustatyti imunoglobulinų koncentraciją.

Jeigu gydant MabThera atsiranda infekcijos požymių ar simptomų, ligonio būklę reikia skubiai įvertinti ir tinkamai gydyti. Prieš tolesnį gydymo MabThera kursą paciento būklę reikia iš naujo įvertinti, atsižvelgiant į galimą infekcijos pavojų.

Informacija apie mirtinus progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus yra pateikta poskyryje apie PDL aukščiau.

Vartojant rituksimabo gauta pranešimų apie enterovirusinio meningoencefalito atvejus, įskaitant mirtį lėmusius atvejus.

Hepatito B infekcija

Gauta pranešimų apie hepatito B suaktyvėjimo atvejus MabThera gydytiems pacientams, įskaitant mirtį lėmusius atvejus. Daugumai šių pacientų taip pat buvo taikoma citotoksinė chemoterapija. Ribota vieno klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo recidyvuojančia ar atsparia LLL sirgę pacientai, metu gauta informacija rodo, kad gydymas MabThera taip pat gali pabloginti pirminės hepatito B infekcijos baigtį.

Prieš pradėdant gydymą MabThera visiems pacientams turi būti atliktas hepatito B viruso (HBV) nustatymo tyrimas. Visiems pacientams turi būti nustatyti bent HBsAg ir HBcAb rodikliai. Be šių tyrimų gali būti nustatomi ir kiti reikalingi žymenys, laikantis vietinių gairių. Aktyvia hepatito B infekcija sergantiems pacientams gydymo MabThera skirti negalima. Pacientai, kuriems nustatyta teigiamų hepatito B serologinių tyrimų rodiklių (arba HBsAg, arba HBcAb), prieš pradėdami gydymą turi pasikonsultuoti su kepenų ligų specialistais; šių pacientų būklę reikia stebėti bei juos gydyti laikantis vietinių gydymo standartų, siekiant apsaugoti nuo hepatito B atsinaujinimo.

Klaidingai neigiami serologinių infekcijų nustatymo tyrimų rezultatai

Dėl klaidingai neigiamų serologinių infekcijų nustatymo tyrimų rezultatų rizikos pacientams, kuriems pasireiškia retas infekcines ligas, pvz., sukeltų Vakarų Nilo viruso ar neuroboreliozės, rodančių simptomų, reikia apsvarstyti alternatyvių diagnostinių metodų pasirinkimo poreikį.

Odos reakcijos

Gauta pranešimų apie pasireiškusias sunkias odos reakcijas, pavyzdžiui, toksinę epidermio nekrolizę (*Lyell'io* sindromą) ir *Stevens–Johnson* sindromą, kai kurios iš šių reakcijų lėmė pacientų mirtį (žr. 4.8 skyrių). Tokio reiškinio atveju ir kai įtariamas priežastinis ryšys su MabThera vartojimu, gydymą reikia visam laikui nutraukti.

Ne Hodžkino limfoma ir lėtinė limfocitinė leukemija

Su infuzija susijusios reakcijos

Vartojant MabThera gali pasireikšti su infuzija susijusių reakcijų, kurias gali sukelti citokinų ir (arba) kitų cheminių mediatorių išsilaisvinimas. Citokinų išsiskyrimo sindromo požymiai kliniškai gali būti neatskiriami nuo ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos.

Šio tipo reakcijos, įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą, naviko irimo sindromą ir anafilaksines ar padidėjusio jautrumo reakcijas, aprašomos toliau.

MabThera į veną leidžiamai farmacinei formai patekus į rinką, gauta pranešimų apie sunkias mirtį lėmusias su infuzija susijusias reakcijas, kurių pasireiškimo pradžia buvo nuo 30 minučių iki 2 valandų po pirmosios MabThera intraveninės infuzijos skyrimo pradžios. Šios reakcijos pasireiškė kaip plaučių funkcijos sutrikimai, o kai kuriais atvejais kaip greitas naviko irimas ir kiti naviko irimo sindromui būdingi požymiai, be to dar karščiavimas, šaltkrėtis, drebulys, hipotenzija, dilgėlinė, angioneurozinė edema ir kiti simptomai (žr. 4.8 skyrių).

Ryškus citokinų išsiskyrimo sindromas pasireiškia sunkiu dusuliu, dažnai ir bronchų spazmu bei hipoksija kartu su karščiavimu, šaltkrėčiu, drebuliu, dilgėline ir angioedema. Šis sindromas gali būti susijęs su kai kuriais naviko irimo sindromo požymiais, pavyzdžiui, hiperurikemija, hiperkalemija, hipokalcemija, hiperfosfatemija, ūminiu inkstų nepakankamumu, padidėjusia laktatdehidrogenazės (LDH) koncentracija; dėl to gali pasireikšti ūminis kvėpavimo nepakankamumas ir ištikti mirtis. Ūminis kvėpavimo nepakankamumas gali būti susijęs su plaučių intersticine infiltracija arba pabrinkimu, matomais krūtinės rentgenogramoje. Sindromas dažnai pasireiškia per dvi valandas nuo pirmosios infuzijos pradžios. Pacientų, kuriems yra buvęs plaučių nepakankamumas arba navikas infiltruoja plaučius, ligos baigtis gali būti blogesnė, todėl juos reikia gydyti ypač atsargiai.

Pasireiškus sunkiam citokinų išsiskyrimo sindromui reikia nedelsiant nutraukti infuziją (žr. 4.2 skyrių) ir pradėti intensyviai gydyti simptomus mažinančiomis priemonėmis. Kadangi po pradinio klinikinių simptomų sumažėjimo paciento būklė vėl gali pablogėti, jį reikia atidžiai stebėti, kol naviko irimo sindromo ir plaučių infiltracijos požymiai praeis arba bus paneigti. Jei požymiams ir simptomams visiškai išnykus pacientas gydomas toliau, sunkus naviko irimo sindromas retai pasikartoja.

Pacientus, kurių navikas labai išplitęs arba kurių kraujyje cirkuliuoja daug ($\geq 25 \times 10^9/l$) piktybinių ląstelių, pavyzdžiui, LLL sergančius pacientus, kuriems gali būti didesnis ypač sunkaus citokinų išsiskyrimo sindromo pavojus, reikia gydyti nepaprastai atsargiai. Atliekant pirmąją infuziją šių pacientų būklę būtina labai atidžiai stebėti. Reikia apsvarstyti, gal šiems pacientams tikslinga sumažinti pirmosios infuzijos greitį arba dozę padalyti ir sulašinti per dvi dienas pirmo ciklo metu ir visų vėlesnių ciklų metu, jei limfocitų kiekis tebėra $> 25 \times 10^9/l$.

Bet kokia su infuzija susijusi nepageidaujama reakcija pasitaiko 77 % MabThera gydomų ligonių (įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą, susijusį su hipotenzija ir bronchų spazmu, nustatomą 10 % pacientų) (žr. 4.8 skyrių). Nutraukus MabThera infuziją ir gydant temperatūrą mažinančiais, antihistamininiais vaistais, kartais deguonimi, leidžiant į veną natrio chlorido tirpalo ar bronchus plečiančių vaistų, o jei reikia – gliukokortikoidų, nepageidaujamos reakcijos simptomai paprastai išnyksta. Žiūrėkite pirmiau pateiktus ryškaus citokinų išsiskyrimo sindromo požymius.

Leidžiant pacientams į veną baltymų pasitaiko anafilaksijos ir kitokių padidėjusio jautrumo reakcijų. Skirtingai nuo citokinų išsiskyrimo sindromo, tikroji padidėjusio jautrumo reakcija paprastai įvyksta per keletą minučių nuo infuzijos pradžios. Leidžiant į veną MabThera reikia turėti paruoštų vaistų, kurių gali nedelsiant prireikti padidėjusio jautrumo reakcijai gydyti, pavyzdžiui, epinefrino (adrenalino), antihistamininių vaistų ir gliukokortikoidų. Kliniškai anafilaksijos reakcija gali pasireikšti panašiai kaip citokinų išsiskyrimo sindromas (aprašytas pirmiau). Padidėjusio jautrumo reakcija pasitaiko rečiau negu reakcija į citokinų išsiskyrimą.

Kitos reakcijos, apie kurias gauta keletas pranešimų, buvo miokardo infarktas, prieširdžių virpėjimas, plaučių pabrinkimas ir ūmi laikina trombocitopenija.

Kadangi vartojant MabThera gali pasireikšti hipotenzija, gali būti tikslinga prieš 12 valandų iki infuzijos nutraukti gydymą antihipertenziniais vaistais.

Toksinis poveikis kraujodarai

Nors MabThera, vartojamas vienas, neslopina kaulų čiulpų, reikia būti atsargiems gydant pacientus, kurių neutrofilų skaičius $< 1,5 \times 10^9/l$ ir (arba) trombocitų skaičius $< 75 \times 10^9/l$, nes tokių pacientų gydymo patirtis nedidelė. MabThera gydytas 21 pacientas, kuriam buvo atliktas autologinis kaulų čiulpų persodinimas, ir kitokių rizikos grupių pacientai, kuriems galėjo būti susilpnėjusi kaulų čiulpų funkcija, tačiau mielotoksinio poveikio vaistas nesukėlė.

Gydant MabThera reikia reguliariai atlikti išsamų kraujo tyrimą, įskaitant neutrofilų ir trombocitų skaičių.

Imunizacija

Skiepijimo gyvomis virusinėmis vakcinomis saugumas po NHL ir LLL gydymo MabThera netirtas, todėl vakcinuoti gyvomis virusinėmis vakcinomis nerekomenduojama. MabThera gydytus pacientus galima skiepyti negyvomis vakcinomis, tačiau atsakas į negyvas vakcinas gali būti mažesnis. Nerandomizuoto tyrimo duomenimis, recidyvuojančia nedidelio laipsnio NHL sergančius suaugusius pacientus, gydytus vien MabThera, paskiepijus stabligės atgaminamuoju antigenu ir Keyhole Limpet hemocianino (KLH) neoantigenu atsako dažnis buvo mažesnis, palyginti su sveikais negydytais kontroliniais asmenimis (atitinkamai 16 %, lyginant su 81 %, ir 4 %, lyginant su 76 %, vertinant pagal daugiau kaip dvigubą antikūnų titro padidėjimą). Manoma, kad panašūs rezultatai būtų ir skiepijant LLL sergančius pacientus, atsižvelgiant į šių dviejų ligų panašumą, tačiau klinikinių tyrimų neatlikta.

Po gydymo MabThera vidutinis antikūnų titras prieš grupę antigenų (*Streptococcus pneumoniae*, gripo A, kiaulytės, raudonukės, vėjaraupių) bent 6 mėnesius išliko toks pat, koks buvo iki gydymo.

Vaikų populiacija

Duomenų apie jaunesnius nei 3 metų pacientus turima nedaug. Daugiau informacijos pateikiama 5.1 skyriuje.

Reumatoidinis artritas, granuliozė su poliangitu (GPA), mikroskopinis poliangitas (MPA) ir paprastoji pūslinė

Metotreksatu negydyti ligoniai, sergantys reumatoidiniu artritu

MabThera nerekomenduojama skirti metotreksatu negydytiems ligoniams, nes gydymo MabThera naudos ir rizikos santykis nenustatytas.

Su infuzija susijusios reakcijos

MabThera gali sukelti su infuzija susijusias reakcijas (SISR), kurias gali sukelti citokinų ir (arba) kitų cheminių mediatorių išsilaivimas.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje yra gauta pranešimų apie sunkias mirtį lėmusias SISR, pasireiškusias reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams. Dauguma klinikinių tyrimų metu praneštų su infuzija susijusių reiškinų reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams buvo nuo lengvo iki vidutinio sunkumo. Dažniausi simptomai buvo alerginės reakcijos, kaip antai, galvos skausmas, niežulys, ryklės perštėjimas, veido ir kaklo paraudimas, bėrimas, dilgėlinė, kraujospūdžio pakilimas ir karščiavimas. Apskritai, bet kokia su infuzija susijusi reakcija dažniau pasireiškė po pirmos bet kurio gydymo kurso infuzijos, negu po antros. Per vėlesnius gydymo kursus SISR dažnumas mažėjo (žr. 4.8 skyrių). Reakcijos dažniausiai praeidavo, sumažinus MabThera infuzijos greitį arba ją nutraukus ir pavartojus temperatūrą mažinančių, antihistamininių vaistų, o kartais – deguonies, druskos tirpalų į veną arba bronchus plečiančių vaistų ir gliukokortikoidų, jei prireikdavo. Reikia atidžiai stebėti pacientų, kuriems jau anksčiau buvo širdies sutrikimų arba kuriems anksčiau pasireiškė nepageidaujamų širdies ir kvėpavimo reakcijų, būklę. Priklausomai nuo SISR sunkumo ir taikytinų medicininių pagalbos priemonių, gydymą MabThera reikia laikinai ar iš viso nutraukti. Simptomams

visiškai išnykus, infuziją dažniausiai galima atnaujinti, 50 % sumažinus greitį (pvz., nuo 100 mg/val. iki 50 mg/val.).

Leidžiant MabThera, reikia turėti paruoštų vaistų padidėjusio jautrumo reakcijoms gydyti, pavyzdžiui, epinefrino (adrenalino), antihistamininių vaistų ir gliukokortikoidų, kad, atsiradus alerginei reakcijai, juos iškart būtų galima panaudoti.

Nėra duomenų apie pacientų, kuriems yra vidutinio laipsnio širdies nepakankamumas (NYHA III grupės) arba sunki, nekontroliuojama širdies ir kraujagyslių liga, gydymo MabThera saugumą. MabThera gydomiems pacientams pasitaikė iki tol buvusios išeminės širdies ligos, pavyzdžiui, krūtinės anginos, simptomų atsinaujinimo, taip pat prieširdžių virpėjimo ir plazdėjimo atvejų. Taigi prieš gydant MabThera pacientus, sergančius žinoma širdies liga ir kuriems anksčiau pasireiškė nepageidaujamų širdies ir kvėpavimo reakcijų, reikia turėti omenyje širdies ir kraujagyslių komplikacijų pavojų nuo reakcijos į infuziją, todėl vaisto vartojimo metu pacientus reikia atidžiai stebėti. Kadangi MabThera infuzijos metu gali pasireikšti hipotenzija, reikia apsvarstyti, ar prieš 12 valandų iki MabThera infuzijos nenutraukti gydymo nuo hipertenzijos.

Pacientams, sergantiems GPA, MPA ar paprastąja pūsline, pasireiškusių SISR pobūdis buvo panašus į tą, kuris pastebėtas klinikinių tyrimų metu ar po vaistinio preparato registracijos reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Vėlyva neutropenija

Neutrofilų skaičių kraujyje reikia tikrinti prieš kiekvieną MabThera kursą ir reguliariai tirti iki 6 mėnesių nutraukus gydymą, bei pasireiškus infekcijos požymiams ar simptomams (žr. 4.8 skyrių).

Imunizacija

Prieš gydymą MabThera gydytojas turi peržiūrėti paciento skiepijų būklę ir pacientui, jeigu galima, turi būti skiriami visi skiepiai, vadovautis esamais skiepijų nurodymais. Vakcinaciją reikia baigti likus nemažiau kaip 4 savaitėms iki pirmosios MabThera infuzijos dozės.

Skiepijimo gyvomis virusinėmis vakcinomis saugumas po gydymo MabThera netirtas, todėl gydant MabThera ir kol periferinių B ląstelių skaičius sumažėjęs vakcinuoti gyvomis virusinėmis vakcinomis nerekomenduojama.

MabThera gydomus pacientus galima skiepyti negyvomis vakcinomis, tačiau atsakas į negyvas vakcinas gali būti mažesnis. Randomizuoto tyrimo duomenimis, reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, gydytų MabThera ir metotreksatu, atsako į skiepijimą stabligės atgaminamuoju antigenu dažnis buvo panašus (39 % palyginti su 42 %), o į skiepijimą pneumokokine polisacharidine vakcina – mažesnis (43 % palyginti su 82 % bent pagal dviejų pneumokokų serotipų antikūnus), taip pat mažesnis į skiepijimą KLH neoantigenų (47 % palyginti su 93 %), kai skiepijama praėjus 6 mėnesiams po MabThera vartojimo, palyginti su gydymu vien metotreksatu. Jeigu gydant MabThera būtina skiepyti negyvomis vakcinomis, skiepijimą reikia baigti likus nemažiau kaip 4 savaitėms iki naujo MabThera kurso pradžios.

Pagal bendrąją vienerių metų reumatoidinio artrito kartotinio gydymo MabThera patirtį, pacientų, kurių antikūnų titrai prieš *S. pneumoniae*, gripą, kiaulytę, raudonukę, vėjaraupius ir stabligės toksoidą buvo teigiami, proporcija apskritai buvo panaši į pradinę.

Gydymas tuo pačiu metu arba paeiliui kitais LEKVNR reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams
Nerekomenduojama kartu vartoti MabThera ir kitus antireumatinius vaistus, išskyrus tuos, kurių nurodytos indikacijos ir dozavimas reumatoidiniam artritui gydyti.

Nėra pakankamai klinikinių tyrimų duomenų, kad būtų galima tiksliai įvertinti nuoseklaus gydymo kitais LEKVNR (įskaitant NNF inhibitorius ir kitus biologinius preparatus) saugumą po gydymo MabThera (žr. 4.5 skyrių). Pagal turimus duomenis, kai šie vaistai vartojami po ankstesnio gydymo MabThera, kliniškai svarbių infekcijų dažnis nepakinta, tačiau jei po gydymo MabThera vartojami

biologiniai preparatai ir (arba) LEKVNR, pacientus reikia dažnai stebėti, ar neatsiranda infekcijos požymių.

Piktybinės ligos

Imunomodulatoriai gali padidinti piktybinių ligų pavojų. Tačiau pagal autoimuninių ligų gydymo pagal patvirtintas rituksimabo indikacijas patirtį esami duomenys didesnio, nei susijęs su esama autoimunine liga, piktybinių ligų pavojaus nerodo.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato 10 ml tūrio flakone yra 2,3 mmol (52,6 mg) natrio, o 50 ml tūrio flakone yra 11,5 mmol (263,2 mg) natrio; tai atitinka 2,6 % (10 ml flakone) ir 13,2 % (50 ml flakone) didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Kiekviename šio vaistinio preparato 10 ml tūrio flakone yra 7,0 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,7 mg/ml, o kiekviename 50 ml tūrio flakone yra 35,0 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,7 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kol kas yra mažai duomenų apie galimą vaistų sąveiką su MabThera.

LLL sergančių pacientų gydymas MabThera neturėjo poveikio fludarabino ar ciklofosfamido farmakokinetikai organizme. Be to, neaptikta jokio matomo fludarabino ir ciklofosfamido poveikio MabThera farmakokinetikai.

Gydant reumatoidiniu artritu sergančius pacientus, metotreksatas, vartojamas kartu su MabThera, pastarojo farmakokinetikos neveikė.

Jei paciento organizme yra antikūnų prieš pelių baltymus (angl. *human anti-mouse antibody* – HAMA) arba antikūnų prieš vaistinį preparatą (angl. *anti-drug antibody* – ADA), gali pasireikšti alergija arba padidėjusio jautrumo reakcija vartojant diagnostikai arba gydymui kitus monokloninius antikūnus.

Po gydymo MabThera 283 reumatoidiniu artritu sergantys ligoniai gavo biologinius LEKVNR. Šiems pacientams gydymo MabThera metu kliniškai svarbių infekcijų dažnis buvo 6,01 šimtui pacientų–metų, palyginti su 4,97 šimtui pacientų–metų po gydymo biologiniais LEKVNR.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Kadangi rituksimabo ilgai lieka organizme tų pacientų, kurių B ląstelių skaičius sumažėjęs, vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo MabThera metu ir paskui bent 12 mėnesių po jo.

Nėštumas

Yra žinoma, kad IgG imunoglobulinai prasiskverbia per placentos barjerą.

Klinikinių tyrimų metu nebuvo tirtas B ląstelių kiekis naujagimių organizmuose po jų motinų gydymo MabThera. Nėščių moterų tinkamai atliktų ir gerai kontroliuotų tyrimų duomenų nėra, tačiau esama pranešimų, kad kai kuriems nėštumo metu MabThera gydytų moterų kūdikiams pasireiškė laikinas B ląstelių kiekio sumažėjimas ir limfocitopenija. Panašus poveikis stebėtas ir su gyvūnais atliktų tyrimų metu (žr. 5.3 skyrių). Dėl to MabThera nėščiosioms skirti negalima, nebent galima gydymo nauda būtų didesnė už galimą pavojų.

Žindymas

Riboti duomenys apie rituksimabo išsiskyrimą į žindyvės pieną rodo, labai mažas koncentracijas piene (santykinė dozė kūdikiui mažesnė nei 0,4 %). Keliais žindomų kūdikių stebėjimo atvejais charakterizuotas normalus augimas ir vystymasis iki 2 metų. Vis dėlto, kadangi duomenų nepakanka ir ilgalaikės pasekmės žindomiems kūdikiams lieka nežinomos, gydymo rituksimabu metu ir jį baigus optimaliai 6 mėnesių laikotarpiu žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai žalingo rituksimabo poveikio reprodukciniams organams neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

MabThera poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau farmakologinės savybės ir iki šiol pastebėtos nepageidaujamos reakcijos rodytų, kad MabThera gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Ne Hodžkino limfomos ir lėtinės limfocitinės leukemijos gydymo patirtis suaugusiesiems

Saugumo savybių santrauka

Bendrasis ne Hodžkino limfomos ir lėtinės limfocitinės leukemijos gydymo MabThera saugumo pobūdis yra pagrįstas pacientų klinikinių tyrimų, taip pat stebėjimų po vaisto registracijos duomenimis. Šie pacientai buvo gydyti vien MabThera (vartotu indukciniam gydymui arba palaikomajam gydymui po indukcinio) arba kartu su chemoterapija.

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą gydant pacientus MabThera buvo SISR, kurios daugumai pacientų pasireiškė atliekant pirmąją infuziją. Su infuzija susijusių simptomų dažnis reikšmingai mažėjo atliekant kitas infuzijas ir po aštuntosios MabThera dozės buvo mažesnis kaip 1 %.

Atliekant NHL sergančių pacientų klinikinius tyrimus, maždaug 30 – 55 % iš jų pasireiškė infekcija (daugiausia bakterinė ir virusinė). o atliekant LLL sergančių pacientų klinikinius tyrimus, infekcija pasireiškė 30 – 50 % pacientų.

Dažniausios sunkios reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias gauta pranešimų arba kurios pastebėtos, buvo šios:

- SISR (įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą, naviko irimo sindromą); žr. 4.4 skyrių.
- Infekcijos; žr. 4.4 skyrių.
- Širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai; žr. 4.4 skyrių.

Kitos sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias gauta pranešimų, buvo hepatito B suaktyvėjimas ir PDL (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą dažnis, užregistruotas gydant vien MabThera arba derinant jį su chemoterapija, pateikiamas 3 lentelėje. Dažnio apibūdinimai yra tokie: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis išvardytas mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios pasireiškė tik stebėjimo po vaisto registracijos laikotarpiu ir kai jų dažnio nebuvo galima nustatyti, pažymėtos „dažnis nežinomas“, žiūrėkite išnašas.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, užregistruotos NHL ir LLL sergančių pacientų monoterapijos arba palaikomosios terapijos MabThera ar jo deriniu su chemoterapija klinikinių tyrimų arba stebėjimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu

MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Bakterinės infekcijos, virusinės infekcijos, +bronchitas	Sepsis, +pneumonija, +febrilinė infekcija, +juostinė pūslelinė, +kvėpavimo takų infekcija, grybelinė infekcija, nežinomos etiologijos infekcija, +ūminis bronchitas, +sinusitas, hepatitas B ¹		Sunki virusinė infekcija ² , <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonija	Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija	Enterovirusinis meningoencefalitas ^{2, 3}
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija, leukopenija, +febrilinė neutropenija, Trombocitopenija	Anemija, trombocitopenija, +pancitopenija, granulocitopenija	Krešėjimo sutrikimai, aplazinė anemija, hemolizinė anemija, limfadenopatija		Laikinas IgM kiekio serume padidėjimas ⁴	Vėlyva neutropenija ⁴
Imuninės sistemos sutrikimai	Reakcijos, susijusios su infuzija ⁵ , angioneurozinė edema	Padidėjęs jautrumas		Anafilaksija	Naviko irimo sindromas, citokinų išsiskyrimo sindromas ⁵ , seruminė liga	Su infuzija susijusi ūminė grįžtamoji trombocitopenija ⁵
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hiperglikemija, svorio sumažėjimas, periferinė edema, veido edema, padidėjęs LDH kiekis, hipokalcemija				
Psichikos sutrikimai			Depresija, nervingumas			
Nervų sistemos sutrikimai		Parestezija, hipestezija, sujaudinimas, nemiga, kraujagyslių išsiplėtimas, svaigulys, nerimas	Iškreiptas skonio jautrumas		Periferinė neuropatija, veidinio nervo paralyžius ⁶	Galvos nervų neuropatija, kitų jutimų sutrikimas ⁶
Akių sutrikimai		Sutrikęs ašarų išsiskyrimas, konjunktyvitas			Sunkus regos sutrikimas ⁶	

MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai		Spengimas, ausų skausmas				Klausos sutrikimas ⁶
Širdies sutrikimai		+Miokardo infarktas ⁵ ir ⁷ , aritmija, +prieširdžių virpėjimas, tachikardija, +širdies sutrikimas	+Kairiojo skilvelio nepakankamumas, +supraventrikulinė tachikardija, +skilvelinė tachikardija, +stenokardija, +miokardo išemija, bradikardija	Sunkūs širdies sutrikimai ⁵ ir ⁷	Širdies nepakankamumas ⁵ ir ⁷	
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija			Vaskulitas (daugiausia odos), leukocitoklastinis vaskulitas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Bronchų spazmas ⁵ , kvėpavimo takų liga, krūtinės skausmas, dusulys, sustiprėjęs kosulys, rinitas	Astma, obliteruojantis bronchiolitas, plaučių sutrikimas, hipoksija	Intersticinė plaučių liga ⁸	Kvėpavimo nepakankamumas ⁵	Plaučių infiltracija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, disfagija, stomatitas, vidurių užkietėjimas, dispepsija, anoreksija, ryklės dirginimas	Pilvo padidėjimas		Skrandžio ir žarnų perforacija ⁸	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežulys, išbėrimas, +plikimas	Dilgėlinė, prakaitavimas, naktinis prakaitavimas, +odos sutrikimai			Sunkios pūslinės odos reakcijos, <i>Stevens–Johnson</i> sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (<i>Lyell</i> sindromas) ⁸	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Hipertonija, mialgija, artralgija, nugaros skausmas, kaklo skausmas, skausmas				
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai					Inkstų funkcijos nepakankamumas ⁵	

MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas, šaltkrėtis, astenija, galvos skausmas	Naviko skausmas, karščio pylimas, negalavimas, peršalimo sindromas, +nuovargis, +drebuly, +daugelio organų nepakankamu- mas ⁵	Infuzijos vietos skausmas			
Tyrimai	Sumažėjusi IgG koncentracija					
Visų reiškinų nurodytas bet kurio sunkumo laipsnio reakcijų dažnis (nuo lengvų iki sunkių), išskyrus reiškinius, pažymėtus „+“, kurių dažnis nurodytas tik sunkaus laipsnio (≥ 3 laipsnio pagal Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendrojo toksiškumo kriterijus). Pateikiami tik didžiausi atliekant šiuos tyrimus pastebėti dažniai ¹ įskaitant paūmėjimą ir pirmines infekcijas; dažnis remiantis R-FC programa recidyvuojančiai/atspariai LLL. ² žr. taip pat infekcijos poskyrį toliau ³ nustatyta stebėjimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu ⁴ žr. taip pat kraujo nepageidaujamų reakcijų poskyrį toliau ⁵ žr. taip pat su infuzija susijusių reakcijų poskyrį toliau. Gauta pranešimų apie retus mirties atvejus ⁶ galvos nervų neuropatijos požymiai ir simptomai. Pasireiškė įvairiu laiku, net po kelių mėnesių po gydymo MabThera pabaigos ⁷ pasitaikė daugiausia pacientams, kuriems jau anksčiau buvo širdies sutrikimų ir (arba) buvo atliekama kardiotoksinė chemoterapija, ir tai daugiausia buvo susiję su reakcija į infuziją ⁸ įskaitant mirtinus atvejus						

Klinikinių tyrimų metu toliau išvardytos būklės buvo vertintos kaip nepageidaujami reakcijos į vaistinį preparatą, tačiau jų dažnis MabThera gydytų asmenų grupėje buvo panašus arba mažesnis, palyginti su kontroline grupe; tai toksinis poveikis kraujui, neutropeninė infekcija, šlapimo takų infekcija, jutimo sutrikimai, karščiavimas.

Atliekant klinikinius tyrimus, požymių ir simptomų, rodančių su infuzija susijusią reakciją, užregistruota daugiau kaip 50 % pacientų; jų daugiausia pastebėta atliekant pirmąją infuziją, paprastai – per pirmąsias dvi valandas. Tai daugiausia buvo karščiavimas, šalčio krėtimas ir drebulys. Kiti simptomai buvo kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą, angioedema, bronchų spazmas, vėmimas, pykinimas, dilgėlinė ar bėrimas, nuovargis, galvos skausmas, ryklės dirginimas, rinitas, niežulys, skausmas, tachikardija, hipertenzija, hipotenzija, dusulys, dispepsija, astenija ir naviko irimo sindromo požymiai. Sunkių su infuzija susijusių reakcijų (pvz., bronchų spazmo, kraujospūdžio sumažėjimo) pasitaikė iki 12 % atvejų. Papildomos reakcijos, užregistruotos kai kuriais atvejais, buvo miokardo infarktas, prieširdžių virpėjimas, plaučių pabrinkimas ir ūmi laikina trombocitopenija. Anksčiau buvusių širdies ligų, pavyzdžiui, krūtinės anginos, stazinio širdies nepakankamumo ar sunkių širdies sutrikimų (širdies nepakankamumo, miokardo infarkto, prieširdžių virpėjimo) paūmėjimas, plaučių pabrinkimas, daugelio organų nepakankamumas, naviko irimo sindromas, citokinų išsiskyrimo sindromas, inkstų funkcijos nepakankamumas ir kvėpavimo nepakankamumas pasitaikė rečiau arba jų dažnis liko nežinomas. Su infuzija susijusių simptomų dažnis ryškiai mažėjo infuzijas kartojant, ir aštuntojo gydymo MabThera (arba jo deriniu su kitais vaistais) ciklo metu pasireiškė < 1 % pacientų.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

MabThera mažino B ląstelių skaičių maždaug 70 – 80 % pacientų, tačiau tik nedaugeliui jų tai buvo susiję su serumo imunoglobulinų koncentracijos sumažėjimu.

Atliekant atsitiktinių imčių tyrimą, MabThera gydytų pacientų grupėje ribota *candida* infekcija, taip pat juostinė pūslelinė užregistruotos dažniau. Sunkios infekcijos pastebėtos maždaug 4 % pacientų, kuriems taikyta MabThera monoterapija. Apskritai, didesnis infekcijų dažnis, įskaitant 3 ar 4 laipsnio infekcijas, dažniau užregistruotas iki 2 metų trukmės palaikomojo gydymo MabThera metu, palyginti su stebėjimu. Per 2 metų trukmės gydymo laikotarpį kumuliacinio toksinio poveikio infekcijų prasme

nepastebėta. Tačiau gydant MabThera gauta pranešimų apie kitas sunkias naujas, suaktyvėjusias arba paūmėjusias virusines infekcijas; kai kurios iš jų buvo mirtinos. Dauguma pacientų buvo gydomi MabThera kartu su chemoterapija arba kartu su kamieninių kraujo gamybos ląstelių persodinimu. Šių sunkių virusinių infekcijų sukėlėjų pavyzdžiai yra herpesvirusai (citomegalovirusas, vėjaraupių ir juostinės pūslelinės virusas bei paprastosios pūslelinės virusas), JC virusas (progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL)), enterovirusas (meningoencefalito) ir hepatito C virusas (žr. 4.4 skyrių). Taip pat gauta pranešimų apie mirtinus PDL atvejus, kurie pasitaikė po ligos progresavimo ir kartotinio gydymo klinikinių tyrimų metų. Gauta pranešimų apie hepatito B suaktyvėjimo atvejus, daugiausia pacientams, gydytiems MabThera kartu su citotoksine chemoterapija. Pacientams, sergantiems recidyvuojančia ar atsparia LLL, 3 ir 4 laipsnio hepatito B infekcijos (paūmėjimo ir pirminės infekcijos) dažnis R-FC grupėje buvo 2 %, o FC grupėje – 0 %. Gydant MabThera Kaposi sarkoma sergančius pacientus pasitaikė šios sarkomos progresavimo atvejų. Tai įvyko gydant ne pagal patvirtintas indikacijas, o dauguma šių pacientų buvo užsikrėtę ŽIV.

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos

Atliekant 4 savaičių trukmės MabThera monoterapijos klinikinius tyrimus, hematologinių sutrikimų atsirado nedidelei pacientų daliai, šie sutrikimai dažniausiai buvo lengvi ir laikini. Ryški (3/4 laipsnio) neutropenija pasireiškė 4,2 %, anemija – 1,1 %, o trombocitopenija – 1,7 % pacientų. Iki 2 metų trukmės palaikomojo gydymo MabThera laikotarpiu šioje grupėje, palyginti su stebimąja, dažniau užregistruota leukopenija (3/4 laipsnio – atitinkamai 5 % ir 2 %) ir neutropenija (3/4 laipsnio – atitinkamai 10 % ir 4 %). Trombocitopenijos dažnis buvo mažas (3/4 laipsnio < 1 %) ir tarp gydymo grupių nesiskyrė. Atliekant gydymo MabThera kartu su chemoterapija tyrimus, preparatų vartojimo metu šioje grupėje, palyginti su vien chemoterapija, dažniau užregistruota 3/4 laipsnio leukopenija (R-CHOP grupėje 88 %, o CHOP – 79 %, R-FC 23 %, o FC – 12 %), neutropenija (R-CVP grupėje 24 %, o CVP – 14 %; R-CHOP grupėje 97 %, o CHOP – 88 %, R-FC – 30 %, o FC – 19 %, kai LLL anksčiau negydyta), pancitopenija (R-FC grupėje 3 %, o FC – 1 %, kai LLL anksčiau negydyta). Tačiau gydymo MabThera ir chemoterapija grupėje didesnis neutropenijos dažnis nebuvo susijęs su didesniu infekcijų ir infestacijų dažniu, palyginti su vien chemoterapija gydytų pacientų grupe. Tyrimų, kuriuose dalyvavo anksčiau negydyti recidyvuojančia ar atsparia LLL sergantys pacientai, duomenys rodo, kad iki 25 % R-FC gydytų pacientų skiriant gydymą MabThera ir FC neutropenija buvo ilgalaikė (apibūdinama kaip mažiau nei $1 \times 10^9/l$ išliekantis neutrofilų skaičius tarp 24-osios ir 42-osios dienos nuo paskutiniosios dozės vartojimo) arba pasireiškė vėliau (apibūdinama kaip mažiau nei $1 \times 10^9/l$ nustatomas neutrofilų skaičius po 42-osios dienos nuo paskutiniosios dozės vartojimo pacientams, kuriems anksčiau nebuvo ilgalaikės neutropenijos arba kurie pasveiko iki 42-osios dienos). Anemijos dažnio skirtumo nepastebėta. Gauta keletas pranešimų apie vėlyvą neutropeniją, pasireiškusią praėjus daugiau kaip keturioms savaitėms po paskutinės MabThera infuzijos. Atliekant pagrindinį LLL tyrimą, Binet C stadijos R-FC grupės pacientams nepageidaujamų reiškinių pasitaikė dažniau, palyginti su FC grupe (R-FC grupėje – 83 %, o FC – 71 %). Tiriant recidyvuojančia ar atsparia LLL sergančiuosius, 3/4 laipsnio trombocitopenija R-FC grupėje pasireiškė 11 % pacientų, o FC grupėje – 9 % pacientų.

Atliekant Waldenstromo makroglobulinemija sergančių pacientų gydymo MabThera tyrimus, gydymo pradžioje pastebėtas laikinas IgM kiekio serume padidėjimas, kuris galėjo būti susijęs su padidėjusiu klampumu ir nuo to priklausančiais simptomais. Laikina padidėjusi IgM koncentracija dažniausiai per 4 mėnesius sumažėjo bent iki pradinio lygio.

Širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamos reakcijos

Atliekant gydymo vien MabThera klinikinius tyrimus, širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijų užregistruota 18,8 % pacientų; dažniausiai tai buvo hipotenzija ir hipertenzija. Infuzijos metu pasitaikė 3 ar 4-ojo laipsnio aritmija (įskaitant skilvelinę ir supraventrikulinę tachikardiją) ir krūtinės angina. Palaikomojo gydymo laikotarpiu 3 ar 4-ojo laipsnio širdies sutrikimų dažnis MabThera gydymu ir stebimų pacientų grupėse buvo panašus. Širdies reiškiniai buvo vertinti kaip sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų (įskaitant prieširdžių virpėjimą, miokardo infarktą, kairiojo skilvelio nepakankamumą, miokardo išemiją) 3 % MabThera gydymu ir < 1 % stebimų pacientų. Atliekant tyrimus, kuriais buvo vertinamas MabThera derinys su chemoterapija, 3 ir 4-ojo laipsnio širdies aritmijų, daugiausia supraventrikulinių aritmijų, pavyzdžiui, tachikardijos ir prieširdžių plazdėjimo ar virpėjimo dažnis buvo didesnis R-CHOP grupėje (14 pacientų, t. y., 6,9 %), palyginti su CHOP grupe

(3 pacientams, t. y., 1,5 %). Visos šios aritmijos pasireiškė arba MabThera infuzijos metu, arba buvo susijusios su joms palankiomis aplinkybėmis, pavyzdžiui, karščiavimu, infekcija, ūminiu miokardo infarktu ar jau buvusiomis kvėpavimo bei širdies ir kraujagyslių ligomis. Kitų 3 ir 4-ojo laipsnio širdies sutrikimų, įskaitant širdies nepakankamumą, miokardo ligas ir vainikinės arterijos ligos pasireiškimą, dažnio skirtumo tarp R-CHOP ir CHOP grupių nebuvo pastebėta. Gydant LLL, bendras 3 ar 4-ojo laipsnio širdies sutrikimų dažnis buvo mažas tiek pirmą kartą gydomųjų tyrimo metu (R-FC grupėje – 4 %, o FC grupėje – 3 %), tiek recidyvuojančios ar atsparios LLL gydymo metu (R-FC grupėje – 4 %, FC grupėje – 4 %).

Kvėpavimo sistema

Gauta pranešimų apie intersticinės plaučių ligos atvejus; dėl šios ligos kai kurie pacientai mirė.

Nervų sistemos sutrikimai

Gydymo laikotarpiu (indukcinio gydymo fazė, kurią daugeliu aštuonių ciklų atvejų sudarė R-CHOP) keturiems (2 %) R-CHOP grupės pacientams pirmojo gydymo ciklo metu atsirado tromboembolinių smegenų kraujagyslių sutrikimų; visiems jiems buvo širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai. Kitų tromboembolinių reiškinių dažnis gydymo grupėse nesiskyrė. Skirtingai nuo to, trims (1,5 %) CHOP grupės pacientams tolesnio stebėjimo laikotarpiu atsirado smegenų kraujagyslių reiškinių. Gydant LLL, bendras 3 ar 4 laipsnio nervų sistemos sutrikimų dažnis buvo mažas tiek pradinio gydymo (R-FC grupėje – 4 % ir FC grupėje – 4 %), tiek recidyvuojančios ar atsparios LLL gydymo metu (R-FC grupėje – 3 %, FC grupėje – 3 %).

Gauta pranešimų apie užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromo (ULES) arba laikinos užpakalinės leukoencefalopatijos sindromo (LULS) atvejus. Jų požymiai ir simptomai buvo regos sutrikimai, galvos skausmas, traukuliai ir pakitusi psichikos būklė kartu su hipertenzija ar be jos. ULES arba LULS diagnozė turi būti patvirtinta vaizdiniu smegenų tyrimu. Atvejais, apie kuriuos gauta pranešimų, buvo atpažintų ULES ar LULS rizikos veiksnių, įskaitant pagrindinę paciento ligą, hipertenziją, imunosupresinį gydymą ir (arba) chemoterapiją.

Virškinimo trakto sutrikimai

Kartais pacientams, gydomiems MabThera nuo ne Hodžkino limfomos, įvyko virškinimo trakto perforacija, sukėlusi mirtį. Dažniausiai tai atsitiko, kai MabThera buvo gydoma kartu su chemoterapija.

IgG koncentracija

Atliekant klinikinį tyrimą recidyvuojančios ar atsparios folikulinės limfomos palaikomajam gydymui MabThera įvertinti, po indukcinio gydymo tiek kontrolinėje, tiek gydymo MabThera grupėje IgG koncentracijos mediana buvo mažesnė už apatinę normos ribą (ANR) (< 7 g/l). Kontrolinėje grupėje IgG koncentracijos mediana vėliau pakilo virš ANR, o gydymo MabThera grupėje liko pastovi. Pacientų, kurių IgG koncentracija buvo mažesnė už ANR, MabThera grupėje per visą 2 metų gydymo laikotarpį liko apie 60 %, o kontrolinėje grupėje sumažėjo (po 2 metų – 36 %).

MabThera vartojusiems vaikams pastebėta nedidelis skaičius spontaniniu būdu ir iš literatūros gautų hipogamaglobulinemijos atvejų, kai kurie iš jų buvo sunkūs ir dėl jų reikėjo skirti ilgalaikį pakaitinį gydymą imunoglobulinu. Ilgalaikio B ląstelių skaičiaus sumažėjimo pasekmės vaikams nežinomos.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Gauta pranešimų apie labai retai pasireiškusius toksinės epidermio nekrolizės (*Lyell* sindromo) ir *Stevens–Johnson* sindromo atvejus, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį.

Pacientų subpopuliacijos taikant MabThera monoterapiją

Senyvi asmenys (65 metų ir vyresni)

Bet kokio laipsnio ir 3 bei 4-ojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų dažnis senyviems žmonėms buvo panašus kaip ir jaunesniems (mažiau nei 65 metų).

Didelis navikas

Pacientams, kurių navikas buvo didelis, 3 ir 4-ojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą pasitaikė dažniau (25,6 %) negu tiems, kurių navikas nebuvo didelis (15,4 %). Bet kokio laipsnio nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą dažnis abiejose grupėse buvo panašus.

Kartotinis gydymas

Kartotiniai MabThera gydomiems pacientams nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (tiek bet kokio laipsnio, tiek ir 3 bei 4-ojo laipsnio) procentas buvo panašus, kaip ir pirmą kartą gydomiems.

Pacientų subpopuliacijos gydant MabThera ir kitų vaistų deriniu

Senyvi asmenys (65 metų ir vyresni)

Gydant anksčiau negydyta arba recidyvuojančia ar atsparia LLL sergančius ligonius, 3 ir 4-ojo laipsnio kraujo ir limfinės sistemos nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis vyresniems, nei jaunesniems (mažiau nei 65 metų) pacientams.

DDBLL/BL/ÜBLL/BPL sergančių vaikų gydymo patirtis

Saugumo savybių santrauka

Atliktas daugiacentris, atvirasis, atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kurio metu *Lymphome Malin B* chemoterapija (LMB) kartu su MabThera arba be jo buvo skiriama vaikams (nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 18 metų amžiaus), sirgusiems anksčiau negydyta pažengusios stadijos CD20 teigiama DDBLL/BL/ÜBLL/BPL.

MabThera buvo paskirta iš viso 309 vaikams, kurie buvo įtraukti į saugumo duomenų analizės populiaciją. Vaikams, kurie atsitiktine tvarka buvo atrinkti į LMB chemoterapijos kartu su MabThera vartojusiųjų grupę arba kurie buvo įtraukti į vienos šakos tyrimo dalį, buvo skiriama 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto MabThera dozė, ir jiems iš viso buvo sulašintos šešios MabThera infuzijos į veną (po dvi infuzijas kiekvieno iš dviejų indukcijos kursų metu ir po vieną infuziją kiekvieno iš dviejų konsolidacijos kursų metu, skiriant LMB gydymo schemą).

Nustatytas MabThera saugumo savybių pobūdis vaikams (nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 18 metų amžiaus), sirgusiems anksčiau negydyta pažengusios stadijos CD20 teigiama DDBLL/BL/ÜBLL/BPL, iš esmės buvo panašus į žinomas vaistinio preparato saugumo savybes NHL ar LLL sergantiems suaugusiems pacientams pagal nepageidaujamų reakcijų tipą, pobūdį ir sunkumą. Chemoterapijos papildymas gydymu MabThera padidino kai kurių reiškinių, tarp jų ir infekcijų (įskaitant sepsį) pasireiškimą riziką, lyginant su gydymu vien chemoterapija.

Reumatoidinio artrito gydymo patirtis

Saugumo savybių santrauka

Bendrieji reumatoidiniu artritu sergančių pacientų gydymo MabThera saugumo duomenys pagrįsti klinikiniais tyrimais ir stebėjimu po vaisto registracijos.

Sunkių reumatoidiniu artritu (RA) sergančių ligonių gydymo MabThera saugumo duomenys yra apibendrinti tolimesniuose skyriuose. Atliekant klinikinius tyrimus daugiau kaip 3100 pacientų buvo gydyti bent vienu kursu ir stebėti nuo 6 mėnesių iki daugiau kaip 5 metų; apie 2400 pacientų buvo gydyti dviem ar daugiau kursų, iš jų daugiau kaip 1000 gydyti penkiais ar daugiau kursų. Saugumo duomenys, surinkti po vaisto registracijos, atspindi laukiamą nepageidaujamų reakcijų pobūdį, kuris pastebėtas atliekant MabThera klinikinius tyrimus (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai gavo 2 × 1000 mg MabThera kas dvi savaites kartu su metotreksatu (10 – 25 mg per savaitę). MabThera infuzijos buvo atliekamos po 100 mg metilprednizolono infuzijos į veną; be to, pacientai 15 dienų buvo gydomi geriamuoju prednizonu.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos 4 lentelėje. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas ($\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios pasireiškė tik stebėjimo po vaistinio preparato registracijos laikotarpiu ir kai jų dažnio nebuvo galima nustatyti, pažymėtos „dažnis nežinomas“, žiūrėkite išnašas.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios, kaip manoma, nuo MabThera, buvo SISR. Bendrasis su infuzija susijusių reakcijų dažnis klinikiniuose tyrimuose buvo 23 % pirmosios infuzijos metu ir mažėjo atliekant kitas infuzijas. Sunkios su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė retai (0,5 % pacientų) ir beveik visada pirmojo kurso metu. Be tų nepageidaujamų reakcijų, kurios pastebėtos gydant sergančiuosius RA MabThera klinikinių tyrimų metu, gydant juos šiuo vaistu po registracijos gauta pranešimų apie progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL) (žr. 4.4 skyrių) ir į seruminę ligą panašią reakciją.

4 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą, pastebėtų klinikinių tyrimų arba poregistracinio stebėjimo metu, pasireiškusių reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, gydytiems MabThera, suvestinė

MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija	bronchitas, sinusitas, gastroenteritas, pėdų grybelis			Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatij a, hepatito B suaktyvėjimas	sunki virusinė infekcija ^{1, 2} , enterovirusini s meningoence- falitas ²
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		neutropenija ³		vėlyva neutropenija ⁴	Į seruminę ligą panaši reakcija	
Imuninės sistemos sutrikimai	⁵ reakcijos, susijusios su infuzija (hipertenzija, pykinimas, bėrimas, karščiavimas, niežulys, dilgėlinė, ryklės perstėjimas, karščio pylimas, hipotenzija, rinitas, sustingimas, tachikardija, nuovargis, burnos ir ryklės skausmas, periferinė edema, eritema)		⁵ reakcijos, susijusios su infuzija (išplitusi edema, bronchų spazmas, švokštimas, gerklų edema, angioneurozin ė edema, išplitęs niežulys, anafilaksija, anafilaktoidin ė reakcija			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai						

MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Metabolizm o ir mitybos sutrikimai		hipercholesterol -emija				
Psichikos sutrikimai		depresija, nerimas				
Nervų sistemos sutrikimai	galvos skausmas	parestezija, migrena, svaigulys, sėdimąjo nervo skausmai				
Širdies sutrikimai				krūtinės angina, prieširdžių virpėjimas, širdies veiklos nepakanka- mumas, miokardo infarktas	prieširdžių plazdėjimas	
Virškinimo trakto sutrikimai		dispepsija, viduriavimas, gastroezofagini s refliuksas, burnos išopėjimas, viršutinės pilvo dalies skausmas				
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		plikimas			toksinė epidermio nekrolizė (Lyell'io sindromas), Stevens–Johnson sindromas ⁷	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		artralgija arba raumenų ir kaulų skausmas, osteoartritas, bursitas				
Tyrimai	sumažėjusi IgM koncentracija ⁶	sumažėjusi IgG koncentracija ⁶				

¹ Taip pat žr. toliau esantį skyrių „Infekcijos“.

² Nustatyta stebėjimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu.

³ Dažnio kategorija nustatyta iš laboratorinių duomenų, surinktų iš klinikinių tyrimų metu atliekamų laboratorinių tyrimų.

⁴ Dažnio kategorija nustatyta iš duomenų, gautų po vaisto registracijos.

⁵ Reakcijos, įvykusios infuzijos metu arba per 24 val. po infuzijos. Žr. taip pat toliau pateikiamas reakcijas, susijusias su infuzija. SISR gali pasireikšti dėl padidėjusio jautrumo ir (arba) dėl veikimo būdo.

⁶ Įskaitomi stebėjimai, gauti iš laboratorinių tyrimų.

⁷ Įskaitant mirtį lėmusius atvejus.

Kartotiniai kursai

Kartotiniai gydymo kursai yra susiję su panašiomis nepageidaujamomis reakcijomis į vaistinį preparatą, kurios pastebimos ir po pirmojo kurso. Po pirmosios MabThera dozės nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą dažniausiai pasireiškėdavo per pirmus 6 mėnesius ir vėliau retėdavo. Didesnis nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą dažnis gydymo pradžioje yra susijęs su SISR (jos dažnesnės pirmojo gydymo kurso metu), reumatoidinio artrito paūmėjimu ir infekcijomis; visa tai dažniau pasitaiko per pirmuosius 6 gydymo mėnesius.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su infuzija susijusios reakcijos

Klinikinių tyrimų duomenimis, dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, atsiradusios sulašinus MabThera, buvo SISR (žr. 4 lentelę). Iš 3 189 pacientų, gydytų MabThera, 1 135 (36 %) patyrė bent vieną SISR, 733 ligoniams iš 3 189 (23 %) SISR atsirado pirmosios infuzijos metu per pirmąjį gydymo kursą. Atliekant kitas infuzijas SISR dažnumas retėjo. Atliekant klinikinius tyrimus mažiau negu 1 % ligonių (17 iš 3 189) patyrė sunkią reakciją, susijusią su infuzija. Klinikinių tyrimų metu nebuvo nustatyta nė vienos SISR, kuri būtų ketvirtąjo laipsnio pagal klinikinio toksiškumo kriterijus arba sukeltų mirtį. Trečiojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų ir SISR, dėl kurių būtų reikėję nutraukti gydymą, skaičius mažėjo po kiekvieno kurso ir po trijų gydymo kursų jos buvo retos. Premedikacija į veną gliukokortikoidu reikšmingai mažino SISR dažnumą ir sunkumą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie sunkias mirtį lėmusias SISR.

Klinikinio tyrimo, kuris buvo skirtas įvertinti greitesnės MabThera infuzijos reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams saugumą, metu vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu RA sirgusiems pacientams, kuriems pirmosios tirtos infuzijos metu ar per 24 valandas nuo jos pabaigos nepasireiškė sunkių SISR, buvo galima skirti 2 valandų trukmės MabThera infuziją į veną. Į šį tyrimą negalėjo būti įtraukiami pacientai, kuriems anksčiau buvo pasireiškę sunkių su infuzija susijusių reakcijų skiriant biologinių vaistinių preparatų RA gydyti. Pastebėtų SISR pasireiškimo dažnis, tipas ir sunkumas buvo panašus į anksčiau nustatytuosius. Sunkių SISR pastebėta nebuvo.

Infekcijos

MabThera gydytiems pacientams bendras infekcijų dažnumas, remiantis iš klinikinių tyrimų pranešimų, buvo maždaug 94 atvejai šimtui pacientų–metų. Dažniausiai pasireiškė lengvos ar vidutinio sunkumo viršutinių kvėpavimo takų ir šlapimo takų infekcijos. Sunkių infekcijų ar infekcijų, kurioms gydyti reikėjo į veną vartojamų antibiotikų, dažnis buvo apie 4 šimtui pacientų–metų. Sunkių infekcijų dažnis po kartotinių MabThera kursų reikšmingai nepadidėjo. Klinikinių tyrimų duomenimis, apatinių kvėpavimo takų infekcijų (iš jų ir plaučių uždegimo) dažnumas buvo panašus MabThera gydytų ligonių ir kontrolinės šakos ligonių grupėse.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, buvo pranešta apie sunkias virusines infekcijas RA sergantiems pacientams, gydytiems rituksimabu.

Gauta pranešimų apie mirtimi pasibaigusius progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos atvejus po autoimuninių ligų gydymo MabThera. Tos ligos – tai reumatoidinis artritas ir kitos į indikacijas neįrašytos autoimuninės ligos, įskaitant sisteminę raudonąją vilkligę (SRV) ir vaskulitą.

Esama pranešimų kad ne Hodžkino limfoma sergančius ligonius gydant MabThera kartu su citotoksine chemoterapija pasitaikė hepatito B suaktyvėjimo atvejų (žr. ne Hodžkino limfoma). Taip pat gauta labai retų pranešimų apie hepatito B suaktyvėjimą gydant MabThera RA sergančius ligonius (žr. 4.4 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamos reakcijos

Sunkių širdies reakcijų MabThera gydytų ligonių grupėje užregistruota 1,3 šimtui pacientų–metų, palyginti su 1,3 atvejo šimtui pacientų–metų placebo grupėje. Širdies reakcijų (bet kokių arba sunkių) patyrusių ligonių dalis kartotinių gydymo kursų metu nepadidėjo.

Neurologiniai reiškiniai

Gauta pranešimų apie užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromo (ULES) arba laikinos užpakalinės leukoencefalopatijos sindromo (LULS) atvejus. Jų požymiai ir simptomai buvo regos sutrikimai, galvos skausmas, traukuliai ir pakitusi psichikos būklė kartu su hipertenzija ar be jos. ULES arba LULS diagnozė turi būti patvirtinta vaizdiniu smegenų tyrimu. Atvejais, apie kuriuos gauta pranešimų, buvo atpažintų ULES ar LULS rizikos veiksnių, įskaitant pagrindinę paciento ligą, hipertenziją, imunosupresinį gydymą ir (arba) chemoterapiją.

Neutropenija

Buvo pastebėta su MabThera gydymu susijusių neutropenijos atvejų, daugelis kurių buvo praeinantys ir nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Neutropenija gali pasireikšti praėjus keletui mėnesių po MabThera skyrimo (žr. 4.4 skyrių).

Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu 0,94 % (13 iš 1 382) MabThera vartojusių pacientų ir 0,27 % (2 iš 731) placebo grupės pacientų išsivystė sunki neutropenija.

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie retus neutropenijos epizodus, įskaitant sunkios vėlyvos pradžios ir persistuojančios neutropenijos atvejus, o kai kurie iš jų buvo susiję su mirtį lėmusios infekcijos pasireiškimu.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Gauta pranešimų apie labai retai pasireiškusius toksinės epidermio nekrolizės (Lyell'io sindromo) ir Stevens–Johnson sindromo atvejus, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį.

Laboratorinių tyrimų pokyčiai

MabThera vartojantiems RA sergantiems pacientams pastebėta hipogamaglobulinemijos atvejų (kai IgG ar IgM koncentracijos buvo mažesnės nei apatinė normos riba). Sumažėjus IgG ar IgM koncentracijoms, nenustatyta padidėjusio bendrojo infekcijų pasireišimo dažnio ar sunkių infekcijų pasireišimo dažnio (žr. 4.4 skyrių).

MabThera vartojusiems vaikams pastebėta nedidelis skaičius spontaniiniu būdu ir iš literatūros gautų hipogamaglobulinemijos atvejų, kai kurie iš jų buvo sunkūs ir dėl jų reikėjo skirti ilgalaikį pakaitinį gydymą imunoglobulinu. Ilgalaikio B ląstelių skaičiaus sumažėjimo pasekmės vaikams nežinomos.

Granuliozės su poliangitu (GPA) ir mikroskopinio poliangito (MPA) gydymo patirtis

Bendrasis suaugusių ir vaikų GPA ir MPA gydymo MabThera saugumo pobūdis yra pagrįstas 3 pacientų klinikinių tyrimų ir stebėjimų po vaistinio preparato registracijos duomenimis.

Remisijos indukcija (GPA/MPA Tyrimas 1)

GPA/MPA Tyrimo 1 metu MabThera (po 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozė kartą per savaitę 4 savaites) kartu su gliukokortikoidais buvo skiriama 99 granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems suaugusiems pacientams (žr. 5.1 skyrių).

5 lentelėje išvardytos GPA/MPA Tyrimo 1 metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurių dažnis apibūdinamas kaip „dažnas“ arba „labai dažnas“, buvo visi nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė $\geq 5\%$ dažniu MabThera vartojusiųjų grupėje ir kurių pasireišimo dažnis buvo didesnis nei palyginamojoje grupėje.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios pasireiškė tik stebėjimo po vaistinio preparato registracijos laikotarpiu ir kai jų dažnio nebuvo galima nustatyti, pažymėtos „dažnis nežinomas“, žiūrėkite išnašas.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios pasireiškė per 6 mėnesius $\geq 5\%$ dažniu GPA/MPA Tyrimo 1 metu MabThera vartojusiems suaugusiems pacientams (Rituksimabas $n = 99$), kai jų pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei palyginamosios grupės pacientams

MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		šlapimo takų infekcija, bronchitas, herpes zoster infekcija, nosiaryklės uždegimas	sunkios virusinės infekcijos ^{1,2} , enterovirusinis meningoencefalitas ¹
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		trombocitopenija	
Imuninės sistemos sutrikimai		citokinų atpalaidavimo sindromas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		hiperkalemija	
Psichikos sutrikimai	nemiga		
Nervų sistemos sutrikimai	svaigulys, tremoras		
Kraujagyslių sutrikimai	hipertenzija	karščio pylimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	kosulys, dusulys, kraujavimas iš nosies	nosies užgulimas	
Virškinimo trakto sutrikimai	viduriavimas	dispepsija, vidurių užkietėjimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		spuogai (aknė)	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	raumenų spazmas, artralgija, nugaros skausmas	raumenų silpnumas, skeleto raumenų skausmas, galūnių skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	periferinė edema		
Tyrimai		sumažėjęs hemoglobino kiekis	

¹ Nustatyta po vaistinio preparato pateikimo į rinką stebėjimo metu.
² Taip pat žiūrėkite toliau esantį skyrių „Infekcijos“.

Palaikomasis gydymas (GPA/MPA Tyrimas 2)

GPA/MPA Tyrimo 2 metu iš viso 57 suaugusieji pacientai, kurie sirgo sunkia aktyvios eigos GPA ir MPA bei kuriems buvo pasiekta ligos remisija, buvo gydomi MabThera siekiant palaikyti remisiją (žr. 5.1 skyrių).

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios pasireiškė $\geq 5\%$ dažniu GPA/MPA Tyrimo 2 metu MabThera vartojusiems suaugusiems pacientams (Rituksimabas $n = 57$), kai jų pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei palyginamosios grupės pacientams ar stebėjimo po pateikimo į rinką metu

MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	bronchitas	rinitas	sunkios virusinės infekcijos ^{1,2} , enterovirusinis meningoencefalitas ¹
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		dusulys	
Virškinimo trakto sutrikimai		viduriavimas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		karščiavimas, į gripą panaši liga, periferinė edema	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	su infuzija susijusios reakcijos ³		

¹ Nustatyta po vaistinio preparato pateikimo į rinką stebėjimo metu.
² Taip pat žiūrėkite toliau esantį skyrių „Infekcijos“.
³ Informacija apie su infuzija susijusias reakcijas pateikiama atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimo skyrelyje.

Bendrasis saugumo savybių pobūdis buvo panašus į gerai ištirtas MabThera saugumo savybes, vaistinio preparato skiriant patvirtintoms autoimuninių ligų indikacijoms, įskaitant GPA ir MPA. Iš viso 4 % pacientų MabThera vartojusiųjų grupėje pasireiškė nepageidaujamų reiškinių, dėl kurių prireikė nutraukti vaistinio preparato vartojimą. Dauguma MabThera vartojusiųjų grupėje pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Nė vienam pacientui MabThera vartojusiųjų grupėje nepasireiškė mirtį lėmusio nepageidaujamo reiškinio.

Dažniausiai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai, įvertinti kaip nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, buvo su infuzija susijusios reakcijos ir infekcijos.

Ilgalaikė stebėsena (GPA/MPA Tyrimas 3)

Ilgalaikio saugumo stebėjimo tyrimo metu 97 GPA ir MPA sirgusiems pacientams buvo skirtas gydymas MabThera (vidutiniškai 8 infuzijos [svyravo nuo 1 iki 28 infuzijų]) iki 4 metų, atsižvelgiant į gydančio gydytojo įprastinę praktiką ir pasirinktą taktiką. Bendrasis saugumo savybių pobūdis buvo panašus į gerai ištirtas MabThera saugumo savybes, vaistinio preparato skiriant RA bei GPA ir MPA sergantiems pacientams, o naujų nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą nepastebėta.

Vaikų populiacija

Atliktas atvirasis, vienos šakos klinikinis tyrimas, kurio metu gydyti 25 vaikai, sirgę sunkia aktyvios eigos GPA ar MPA. Bendras tyrimo laikotarpis susidėjo iš 6 mėnesių trukmės remisijos indukcijos fazės ir mažiausiai 18 mėnesių trukmės stebėjimo fazės, o iš viso tyrimas truko iki 4,5 metų. Stebėjimo fazės metu MabThera buvo skiriamas tyrėjo nuožiūra (17 iš 25 pacientų buvo skirtas papildomas gydymas MabThera). Tyrimo metu buvo leista kartu vartoti kitus imuninę sistemą slopinančius vaistus (žr. 5.1 skyrių).

Nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė ≥ 10 % pacientų, buvo apibrėžiami kaip nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą. Tai buvo infekcijos (17 pacientų [68 %] remisijos indukcijos fazėje; 23 pacientams [92 %] per visą tyrimo laikotarpį), SISR (15 pacientų [60 %] remisijos indukcijos fazėje; 17 pacientų [68 %] per visą tyrimo laikotarpį) ir pykinimas (4 pacientams [16 %] remisijos indukcijos fazėje; 5 pacientams [20 %] per visą tyrimo laikotarpį).

Per visą tyrimo laikotarpį MabThera saugumo duomenys atitiko tuos, kurie buvo nustatyti remisijos indukcijos fazėje.

GPA ar MPA sergantiems vaikams nustatytas MabThera saugumo savybių pobūdis pagal nepageidaujamų reakcijų tipą, pobūdį ir sunkumą buvo panašus į gerai ištirtas MabThera saugumo savybes suaugusiems pacientams patvirtintoms autoimuninėms indikacijoms, įskaitant suaugusiųjų GPA ar MPA.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su infuzija susijusios reakcijos

GPA/MPA Tyrimo 1 (remisijos indukcijos suaugusiems pacientams tyrimo) tyrimo metu pasireiškusių SISR buvo apibrėžiamos kaip bet koks nepageidaujamas reiškinys, atsiradęs per 24 valandas nuo infuzijos pradžios tiriamųjų saugumo populiacijoje ir tyrėjo vertintas kaip susijęs su infuzija. MabThera vartojo devyniasdešimt devyni pacientai ir 12 (12 %) iš jų pasireiškė bent viena su infuzija susijusi reakcija. Visos šios reakcijos buvo 1-ojo arba 2-ojo sunkumo laipsnio pagal CTC klasifikaciją. Dažniausios su infuzija susijusios reakcijos buvo citokinų atpalaidavimo sindromas, karščio pylimas, gerklės dirginimas ir tremoras. MabThera buvo skiriamas kartu su intraveniniais gliukokortikoidais, kurie gali sumažinti šių reiškinių pasireiškimo dažnį ir sunkumą.

GPA/MPA Tyrimo 2 (suaugusių pacientų palaikomojo gydymo tyrimo) metu 7 iš 57 (12 %) pacientų MabThera vartojusiųjų grupėje pasireiškė bent viena su infuzija susijusi reakcija. SISR simptomų pasireiškimo dažnis buvo didesnis pirmosios infuzijos metu ar po jos (9 %), ir šis dažnis mažėjo skiriant kitas infuzijas (< 4 %). Visi SISR simptomai buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo ir daugelis jų pasireiškė kaip Organų sistemų klasių kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai bei odos ir poodinio audinio sutrikimai.

Klinikiniame tyrime su vaikais, sergančiais GPA ar MPA, pranešta apie SISR, daugiausia jų pastebėta pirmosios infuzijos metu (8 pacientai [32 %]), o vėliau laikui bėgant sumažėjo MabThera infuzijų skaičiui (20 % - antrosios infuzijos metu), 12 % trečiosios infuzijos metu ir 8% ketvirtosios infuzijos metu). Dažniausi SISR simptomai, apie kuriuos pranešta remisijos indukcijos fazėje, buvo šie: galvos skausmas, bėrimas, rinorėja ir pireksija (po 8 % kiekvienam simptomui). Pastebėti SISR simptomai buvo panašūs į tuos, kurie žinomi suaugusiems GPA ar MPA pacientams, gydytiems MabThera. Dauguma SISR buvo 1 laipsnio ir 2 laipsnio, buvo dvi nesunkios 3 laipsnio SISR, o apie 4 ar 5 laipsnio SISR nepranešta. Vienam pacientui buvo pranešta apie vieną sunkią 2 laipsnio SISR (generalizuota edema, kuri išnyko gydant) (žr. 4.4 skyrių).

Infekcijos

GPA/MPA Tyrimo 1 metu vertinant pagrindinę baigtį po 6 mėnesių nustatyta, kad bendras infekcijų pasireiškimo dažnis buvo maždaug 237 atvejai šimtui paciento metų (95 % PI 197–285). Paprastai infekcijos buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo, dažniausiai pasireiškė viršutinių kvėpavimo takų infekcija, *herpes zoster* infekcija ir šlapimo takų infekcija. Sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis buvo maždaug 25 atvejai šimtui paciento metų. MabThera vartojusiųjų grupėje dažniausiai pasireiškusi sunki infekcinė liga buvo pneumonija, kurios dažnis buvo 4 %.

GPA/MPA Tyrimo 2 metu 30 iš 57 (53 %) suaugusių pacientų MabThera vartojusiųjų grupėje pasireiškė infekcijų. Visų sunkumo laipsnių infekcijų pasireiškimo dažnis tiriamosiose grupėse buvo panašus. Daugiausia pasireiškė nesunkių ar vidutinio sunkumo infekcijų. Dažniausios infekcijos, kurios pasireiškė MabThera vartojusiųjų grupėje, buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, gastroenteritas, šlapimo takų infekcijos bei juostinė pūslelinė. Sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis abejose tiriamosiose grupėse buvo panašus (maždaug 12 %). Dažniausiai MabThera vartojusiųjų grupėje pasireiškusi sunki infekcija buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo bronchitas.

Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo vaikai, sergantys sunkiu, aktyvios eigos GPA ir MPA, 91 % praneštų infekcijų nebuvo sunkios, o 90 % – lengvos ar vidutinio sunkumo.

Dažniausios infekcijos bendruoju tyrimo laikotarpiu buvo tokios: viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (48 %), gripas (24 %), konjunktyvitas (20 %), nosiaryklės uždegimas (20 %), apatinių kvėpavimo takų infekcijos (16 %), sinusitas (16 %), virusinės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (16 %), ausų infekcija (12 %), gastroenteritas (12 %), faringitas (12 %), šlapimo takų infekcija (12 %). Apie sunkias infekcijas buvo pranešta 7 pacientams (28 %), o dažniausiai pasireiškė gripas (2 pacientams [8 %]) ir apatinių kvėpavimo takų infekcija (2 pacientams [8 %]).

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, buvo pranešta apie sunkias virusines infekcijas pacientams, gydytiems rituksimabu GPA/MPA.

Piktybinės ligos

GPA/MPA Tyrimo 1 sergančių suaugusių pacientų remisijos indukcijos klinikinio tyrimo metu MabThera vartojusiems pacientams piktybinių ligų atsiradimo dažnis buvo 2,00 atvejai šimtui paciento metų, vertinant tyrimo pabaigos metu (kai pasibaigė paskutinio paciento stebėjimo laikotarpis). Remiantis standartizuotu dažnių koeficientu manoma, kad piktybinių ligų atsiradimo dažnis yra panašus į anksčiau nustatytąjį dažnį pacientams, sergantiems su ANCA susijusiu vaskulitu.

Klinikiniame tyrime su vaikais nepastebėta jokių piktybinių navikų, kurių stebėjimo laikotarpis buvo iki 54 mėnesių.

Širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamos reakcijos

GPA/MPA Tyrimo 1 metu vertinant pagrindinę baigtį po 6 mėnesių nustatyta, kad širdies sutrikimų pasireiškimo dažnis buvo maždaug 273 atvejai šimtui paciento metų (95 % PI 149–470). Sunkių širdies sutrikimų pasireiškimo dažnis buvo 2,1 atvejo šimtui paciento metų (95 % PI 3–15). Dažniausiai pasireiškę sutrikimai buvo tachikardija (4 %) ir prieširdžių virpėjimas (3 %) (žr. 4.4 skyrių).

Neurologiniai reiškiniai

Gauta pranešimų apie užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromo (ULES) arba laikinos užpakalinės leukoencefalopatijos sindromo (LULS) atvejus, esant autoimuninėms būklėms. Jų požymiai ir simptomai buvo regos sutrikimai, galvos skausmas, traukuliai ir pakitusi psichikos būklė kartu su hipertenzija ar be jos. ULES arba LULS diagnozė turi būti patvirtinta vaizdiniu smegenų tyrimu. Atvejais, apie kuriuos gauta pranešimų, buvo atpažintų ULES ar LULS rizikos veiksnių, įskaitant pagrindinę paciento ligą, hipertenziją, imunosupresinį gydymą ir (arba) chemoterapiją.

Hepatito B suaktyvėjimas

Vaistui patekus į rinką gauta pranešimų apie keletą hepatito B suaktyvėjimo atvejų, kurių dalis pasibaigė mirtimi, granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams, kurie vartojo MabThera.

Hipogamaglobulinemija

GPA ir MPA sergantiems bei MabThera vartojusiems pacientams (suaugusiems ir vaikams) nustatyta hipogamaglobulinemijos (žemiau apatinės normalių reikšmių ribos sumažėjusio IgA, IgG arba IgM kiekio) atvejų. Sumažėjus IgA, IgG arba IgM kiekiui, bendrasis infekcijų dažnis ir sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis nepadidėjo.

GPA/MPA Tyrimo 1 duomenimis, po 6 mėnesių MabThera vartojusiųjų grupėje atitinkamai 27 %, 58 % ir 51 % suaugusiųjų pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą imunoglobulinų koncentracija buvo normali, nustatytas sumažėjęs IgA, IgG ir IgM kiekis, palyginus su 25 %, 50 % ir 46 % ciklofosfamido vartojusių pacientų.

GPA/MPA Tyrimo 2 duomenimis, visu tyrimo laikotarpiu nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų skirtumų tarp dviejų tiriamųjų grupių suaugusiųjų pacientų ir reikšmingai sumažėjusių bendrojo imunoglobulino, IgG, IgM ar IgA kiekių.

Klinikiniame tyrime su vaikais per visą tyrimo laikotarpį 3 iš 25 (12 %) pacientų buvo pranešta apie hipogamaglobulinemijos atvejį, 18 pacientų (72 %) buvo ilgą laiką (apibrėžiant kaip mažiausiai 4 mėnesius besitęsiantis Ig kiekio sumažėjimas žemiau apatinės normos ribos) buvo nustatytas sumažėjęs IgG kiekis (iš kurių 15 pacientų taip pat ilgą laiką buvo sumažėjęs IgM kiekis).

Trys pacientai buvo gydomi intraveniniu imunoglobulinu (IV-IG). Remiantis ribotais duomenimis, negalima daryti tvirtų išvadų dėl to, ar ilgai trunkantis sumažėjęs IgG ir IgM kiekis padidino sunkios infekcijos riziką šiems pacientams. Ilgalaikio B ląstelių kiekio sumažėjimo pasekmės vaikams nėra žinomos.

Neutropenija

GPA/MPA Tyrimo 1 tyrimo duomenimis, 24 % MabThera (vieną gydymo kursą) vartojusių pacientų ir 23 % ciklofosfamido vartojusių pacientų pasireiškė 3–iojo ar didesnio sunkumo laipsnių pagal CTC klasifikaciją neutropenijos atvejų. MabThera vartojusiems pacientams neutropenija nebuvo susijusi su nustatytu padidėjusiu sunkių infekcijų pasireiškimo dažniu.

GPA/MPA Tyrimo 2 duomenimis, visų sunkumo laipsnių neutropenijos pasireiškimo dažnis buvo 0 % MabThera vartojusiųjų grupėje, lyginant su 5 % dažniu azatioprinu gydytiems pacientams.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Gauta pranešimų apie labai retai pasireiškusius toksinės epidermio nekrolizės (*Lyell* sindromo) ir *Stevens–Johnson* sindromo atvejus, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį.

Paprastosios pūslinės gydymo patirtis

Bendrasis paprastosios pūslinės gydymo MabThera saugumo pobūdis yra pagrįstas pacientų iš 2 klinikinių tyrimų ir stebėjimų po vaistinio preparato registracijos duomenimis.

PV Tyrimo 1 (klinikinio tyrimo ML22196) ir PV Tyrimo 2 (klinikinio tyrimo WA29330) metu nustatytų saugumo savybių santrauka

MabThera ir trumpalaikio, nedidelių gliukokortikoidų dozių vartojimo derinio saugumo savybių pobūdis gydant paprastąją pūslinę sergančius pacientus buvo tirtas atliekant III fazės, atsitiktinių imčių, kontroliuojamąjį, daugiacentrį, atvirąjį tyrimą, į kurį buvo įtraukti 38 paprastąją pūslinę (PP) sirgę pacientai, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirtas MabThera (PV Tyrimą 1). Atsitiktine tvarka MabThera vartojusiųjų grupei priskirtiems pacientams buvo skirta pradinė 1000 mg IV infuzija 1-ąją tyrimo dieną bei antroji 1000 mg IV infuzija 15-ąją tyrimo dieną. Palaikomosios 500 mg IV dozės buvo paskirtos 12-ąjį ir 18-ąjį mėnesiais. Ligos atkryčio metu pacientams galėjo būti skirtos 1000 mg vaistinio preparato dozės IV (žr. 5.1 skyrių).

Atsitiktinių imčių, abipusiai užslaptinto, dvigubai koduoto, veikliu palyginamuoju preparatu kontroliuoto, daugiacentrio klinikinio tyrimo PV Tyrimo 2, kuriuo buvo vertintas MabThera veiksmingumas ir saugumas, palyginant jį su mikofenolato mofetilu (MMF), vidutinio sunkumo ar sunkia PV sirgusiems pacientams, kuriems reikėjo geriamųjų kortikosteroidų, metu 67 PP sirgę pacientai ne ilgiau kaip 52 savaites buvo gydyti MabThera (pradinė 1000 mg i/v dozė pirmąją tyrimo dieną ir antroji 1000 mg i/v dozė 15-ąją tyrimo dieną, kartojant jas 24-ąją ir 26-ąją savaitėmis) (žr. 5.1 skyrių).

MabThera saugumo savybių pobūdis PP sirgusiems pacientams buvo panašus į nustatytąjį pacientams, gydytiems pagal kitas patvirtintas autoimuninių ligų indikacijas.

PV Tyrimo 1 ir PV Tyrimo 2 arba stebėjimų po vaistinio preparato registracijos metu nustatytų nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

PV Tyrimo 1 ir PV Tyrimo 2 metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurių dažnis apibūdinamas kaip „dažnas“ arba „labai dažnas“, yra išvardytos 7 lentelėje. PV Tyrimo 1 metu nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą buvo apibrėžtos kaip nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė $\geq 5\%$ dažniu MabThera vartojusių ir PP sirgusių pacientų grupėje, kai buvo nustatytas $\geq 2\%$ absoliutus pasireiškimo dažnio skirtumas tarp MabThera vartojusiųjų grupės ir įprastinę prednizono dozę vartojusiųjų grupės iki 24-ojo mėnesio. Nė vienam PV Tyrimo 1 pacientui dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą dalyvavimas šiame tyrime nebuvo nutrauktas. PV Tyrimo 2 metu nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą buvo apibrėžtos kaip nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė $\geq 5\%$ gydymo MabThera grupės pacientų ir buvo įvertinti kaip susiję.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios pasireiškė tik stebėjimo po vaistinio preparato registracijos laikotarpiu ir kai jų dažnio nebuvo galima nustatyti, pažymėtos „dažnis nežinomas“, žiūrėkite išnašas.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, pasireiškusias MabThera vartojusiems paprastąja pūsline sirgusiems pacientams PV Tyrimo 1 metu (iki 24-ojo mėnesio) ir PV Tyrimo 2 metu (iki 52-osios savaitės) ar stebėjimo po pateikimo į rinką metu

MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	viršutinių kvėpavimo takų infekcija	herpes viruso infekcija juostinė pūslelinė burnos pūslelinė konjunktyvitas nosiaryklės uždegimas burnos kandidozė šlapimo takų infekcija	sunki virusinė infekcija ^{1, 2} enterovirusinis meningoencefalitas ¹
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)		odos papiloma	
Psichikos sutrikimai	persistuojantis depresinis sutrikimas	didžioji depresija dirglumas	
Nervų sistemos sutrikimai	galvos skausmas	svaigulys	
Širdies sutrikimai		tachikardija	
Virškinimo trakto sutrikimai		viršutinės pilvo dalies skausmas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	alopecija	niežulys dilgėlinė odos sutrikimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		skeleto raumenų ir kaulų skausmas sąnarių skausmas nugaros skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		nuovargis silpnumas karščiavimas	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	su infuzija susijusios reakcijos ³		

¹ Nustatyta stebėjimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu.
² Taip pat žiūrėkite žemiau esantį skyrių „Infekcijos“.
³ PV Tyrimo 1 metu su infuzija susijusios reakcijos apėmė simptomus, surinktus per kitą, po kiekvienos infuzijos, suplanuotą vizitą, ir nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą, atsirandančias infuzijos dieną ar kitą dieną po jos. Dažniausiai PV Tyrimo 1 metu pasitaikę su infuzija susijusios reakcijos simptomai / pasirenkamieji terminai buvo galvos skausmai, šaltkrėtis, padidėjęs kraujospūdis, pykinimas, astenija ir skausmas.

Dažniausiai PV Tyrimo 2 metu pasitaikę su infuzija susijusios reakcijos simptomai / pasirenkamieji terminai buvo dusulys, eritema, padidėjęs prakaitavimas, karščio pylimas, hipotenzija /sumažėjęs kraujospūdis ir išbėrimas / niežintis išbėrimas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su infuzija susijusios reakcijos

PV Tyrimo 1 metu su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė dažnai (58 %). Beveik visos su infuzija susijusios reakcijos buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo. Pacientų, kuriems pasireiškė su infuzija susijusių reakcijų, dalis buvo 29 % (11 pacientų), 40 % (15 pacientų), 13 % (5 pacientai) ir 10 % (4 pacientai) atitinkamai po pirmosios, antrosios, trečiosios ir ketvirtosios infuzijų. Nė vienam pacientui dėl pasireiškusių su infuzija susijusių reakcijų gydymas nebuvo nutrauktas. Su infuzija susijusių reakcijų simptomų pobūdis ir jų sunkumas buvo panašus kaip ir nustatytieji RA ir GPA ar MPA sirgusiems pacientams.

PV Tyrimo 2 metu daugiausia SISR pasireiškė atliekant pirmąją infuziją, o SISR dažnis mažėjo sulig kitomis infuzijomis: pirmosios infuzijos metu SISR pasireiškė 17,9 % pacientų, antrosios - 4,5 %, trečiosios - 3 %, ketvirtosios - 3 % pacientų. 11 iš 15 pacientų, patyrusių bent vieną SISR, ji buvo

1-ojo arba 2-ojo laipsnio. 4 iš 15 pacientų pasireiškė 3-iojo ar didesio laipsnio SIRS, dėl to jų gydymas MabThera buvo nutrauktas; trims iš šių keturių pacientų pasireiškė sunkios (gyvybei pavojingos) SIRS. Sunkios SIRS pasireiškė pirmosios (2 pacientams) arba antrosios (1 pacientui) infuzijos metu ir taikant simptominių gydymą išnyko.

Infekcijos

PV Tyrimo 1 metu 14 pacientų (37 %) MabThera vartojusiųjų grupėje pasireiškė su vaistiniu preparatu susijusių infekcijų, lyginant su 15 pacientų (42 %) įprastinę prednizono dozę vartojusiųjų grupėje. Dažniausiai pasireiškusių infekcijų MabThera vartojusiems pacientams buvo paprastoji pūslelinė ir *herpes zoster*, bronchitas, šlapimo takų infekcija, grybelinė infekcija ir konjunktyvitas. Trims pacientams (8 %) MabThera vartojusiųjų grupėje pasireiškė iš viso 5 sunkios infekcijos (*Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija, infekcinė trombozė, tarpslankstelinis discitas, plaučių infekcija, stafilokokinis sepsis) ir vienam pacientui (3 %) įprastinę prednizono dozę vartojusiųjų grupėje pasireiškė sunki infekcija (*Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija).

PV Tyrimo 2 metu 42 (62,7 %) gydymo MabThera grupės pacientų susirgo infekcinėmis ligomis. Dažniausios gydymo MabThera grupėje pasireiškusių infekcijų buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nosiaryklės uždegimas, burnos kandidozė ir šlapimo takų infekcija. Šeši (9 %) gydymo MabThera grupės pacientai patyrė sunkias infekcijas.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, buvo pranešta apie rimtas virusines infekcijas pacientams, sergantiems PV, gydytiems rituksimabu.

Laboratoriniai nuokrypiai

PV Tyrimo 2 metu gydymo MabThera grupėje po infuzijos labai dažnai buvo stebimas laikinas limfocitų skaičiaus sumažėjimas, kurį sąlygojo periferinių T ląstelių populiacijos sumažėjimas, taip pat laikinas fosforo kiekio sumažėjimas. Buvo manoma, kad juos sukėlė premedikacija metilprednizolono infuzija į veną.

PV Tyrimo 2 metu dažnai buvo stebimas sumažėjęs IgG kiekis ir labai dažnai - sumažėjęs IgM kiekis; vis dėlto sunkių infekcijų rizikos padidėjimo dėl sumažėjusio IgG ar IgM kiekio įrodymų nebuvo.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Atliekant žmonių klinikinius tyrimus didesnių dozių nei registruotos į veną leidžiamos MabThera farmacinės formos dozės vartojimo patirties yra nedaug. Didžiausia iki šiol žmonėms tirta į veną leidžiama MabThera dozė buvo 5 000 mg (2 250 mg/m² kūno paviršiaus ploto), kuri vartota dozės didinimo tyrimo metu lėtine limfocitine leukemija sergantiems pacientams. Jokių papildomų duomenų, susijusių su saugumu, nenustatyta.

Perdozavus vaisto, pacientams reikia nedelsiant nutraukti vaistinio preparato infuziją ir šių pacientų būklę atidžiai stebėti.

Vartojant vaistą po registracijos gauta pranešimų apie penkis MabThera perdozavimo atvejus. Trimis atvejais apie jokių nepalankių poveikį nebuvo pranešta. Du atvejai, apie kuriuos pranešta, buvo tokie: į gripą panašūs simptomai po 1,8 g rituksimabo dozės vartojimo ir mirtinas kvėpavimo nepakankamumas po 2 g rituksimabo dozės vartojimo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai preparatai, monokloniniai antikūnai ir antikūnų vaistinių preparatų konjugatai, ATC kodas – L01FA01.

Veikimo mechanizmas

Rituksimabas specifiskai jungiasi su transmembraniniu antigenu CD20 – neglikozilintu fosfoproteinu, esančiu ant pre-B ir subrendusių B limfocitų. Šio antigeno ekspresija vyksta > 95 procentuose visų ne Hodžkino limfomos B ląstelių.

CD20 būna ant normalių ir piktybinių B ląstelių, tačiau nebūna ant kraujodaros kamieninių ląstelių, pro-B ląstelių, normalių plazminių ląstelių ir kitų normalių audinių. Susijungęs su antikūnu jis nepatenka į ląstelę ir neatsiskiria nuo ląstelės paviršiaus. CD20 necirkuliuoja plazmoje laisvo antigeno pavidalu, taigi nekonkuruoja dėl jungimosi su antikūnais.

Rituksimabo Fab domenai jungiasi su B limfocitų antigenu CD20, o Fc domenai gali pritraukti imuninių efektorių, sudarydamas sąlygas iriti B ląstelėms. Galimi efektorių sukelti ląstelių irimo būdai yra nuo komplemento priklausomas citotoksinis poveikis (CDC) prisijungiant C1q ir nuo antikūnų priklausomas ląstelinis citotoksinis poveikis (ADCC), dalyvaujant vienam ar daugiau granulocitų, makrofagų ir NK ląstelių paviršiaus Fcγ receptorių. Išsiaiškinta, kad rituksimabo prisijungimas prie B limfocitų paviršiaus antigeno CD20 sukelia ląstelės žūtį ir apoptozės būdu.

Farmakodinaminis poveikis

Periferinių B ląstelių skaičius pasidaro mažesnis už normalų po pirmosios MabThera dozės. Nuo piktybinių kraujo ligų gydytų pacientų B ląstelių skaičius pradeda atsistatinėti po 6 mėnesių, o baigus gydymą paprastai grįžta į normalų lygį per 12 mėnesių, nors kai kuriems pacientams tai gali trukti ilgiau (atsistatymo laiko mediana yra iki 23 mėnesių po indukcinio gydymo). Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų periferiniame kraujyje artimiausias B ląstelių mažėjimas pastebimas po dviejų 1000 mg MabThera infuzijų kas 14 dienų. Periferinių B ląstelių skaičius pradeda didėti nuo 24 savaitės, o daugumai pacientų populiacija atsinaujina po 40 savaičių tiek po gydymo vien MabThera, tiek jo deriniu su metotreksatu. Nedidelei pacientų daliai pasireiškė ilgalaikis periferinių B ląstelių sumažėjimas, kuris truko 2 metus ar ilgiau po paskutiniosios MabThera dozės vartojimo. GPA ir MPA sergantiems pacientams po dviejų kassavaitinių 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto rituksimabo dozių infuzijų periferinio kraujo B ląstelių skaičius sumažėjo iki < 10 ląstelių/mkl ir daugeliui pacientų tokiam lygyje išliko iki 6 mėnesių vertinimo laikotarpio. Daugeliui pacientų (81 %) iki 12-ojo mėnesio nustatyti B ląstelių skaičiaus didėjimo požymiai, t.y., > 10 ląstelių/mkl, o iki 18-ojo mėnesio šių pacientų dalis padidėjo iki 87 %.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ne Hodžkino limfomos ir lėtinės limfocitinės leukemijos gydymo klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Folikulinė limfoma

Monoterapija

Pradinis gydymas – keturios dozės kas savaitę

Atliekant pagrindinį tyrimą, 166 recidyvuojančia arba chemoterapijai atsparia mažo laipsnio arba folikuline B ląstelių NHL sergantys pacientai keturias savaites buvo gydomi MabThera, lašinamu į veną kas savaitę po 375 mg/m². Bendrasis gydomasis atsakas (BGA) ketinamų gydyti pacientų grupėje (KGG) buvo 48 % (PI₉₅ % 41–56 %): visiškas atsakas (VA) – 6 %, o dalinis atsakas (DA) – 42 %. Reaguojančių į gydymą pacientų grupėje prognozuojamasis vidutinis laikas iki progresavimo (VLP)

buvo 13,0 mėnesių. Analizuojant pogrupius nustatyta, kad BGA buvo didesnis, kai limfoma IWF B, C ir D histologinio potipio, palyginti su IWF A potipiu (BGA atitinkamai 58 % ir 12 %), kai didžiausias navikinis darinys < 5 cm skersmens, palyginti su > 7 cm (BGA 53 % ir 38 %), ir kai recidyvas jaučius chemoterapijai, palyginti su nejauciu (apibrėžiamu kaip gydymo poveikio trukmė < 3 mėn.) (BGA 50 % ir 22 %). Pacientų, kuriems anksčiau buvo atliktas autologinis kaulų čiulpų persodinimas (AKČP), BGA – 78 %, o kuriems AKČP nebuvo atliktas – 43 %. Pacientų amžius, lytis, limfomos laipsnis, pradinė diagnozė, didelis navikas, LDH koncentracija ar nemazginis išplitimas statistiškai reikšmingos įtakos (pagal Fišerio tikslųjį testą) atsakui į MabThera neturėjo. Pastebėtas statistiškai reikšmingas ryšys tarp atsako dažnumo ir kaulų čiulpų pažeidimo: kai kaulų čiulpai pažeisti, teigiamo atsako dažnumas buvo 40 %, kai nepažeisti, – 59 % ($p = 0,0186$). Šių duomenų nepatvirtino laipsniška logistinė regresinė analizė, pagal kurią nustatyti šie prognozės veiksniai: histologinis tipas, teigiamas bcl-2 prieš gydymą, atsparumas paskutinei chemoterapijai ir didelis navikas.

Pradinis gydymas – aštuonios dozės kas savaitę

Atliekant daugiacentrį nerandomizuotą tyrimą, 37 pacientai, sergantys recidyvuojančia arba chemoterapijai atsparia mažo laipsnio arba folikuline B ląstelių NHL, gydyti aštuoniomis MabThera dozėmis po 375 mg/m², lašinamomis į veną kas savaitę. BGA buvo 57 % (95 % pasikliautinis intervalas (PI) 41–73 %; VA 14 %, DA 43 %), reaguojančių į gydymą pacientų grupėje prognozuojamasis VLP – 19,4 mėnesio (nuo 5,3 iki 38,9 mėnesio).

Pradinis gydymas, didelis navikas – keturios dozės kas savaitę

Suvestiniais trijų tyrimų duomenimis, 39 pacientai, sergantys recidyvuojančia arba chemoterapijai atsparia didelių darinių (atskiri dariniai ≥ 10 cm skersmens) mažo laipsnio arba folikuline B ląstelių NHL, gydyti keturiomis MabThera dozėmis po 375 mg/m², lašinamomis į veną kas savaitę. BGA buvo 36 % (PI_{95%} 21–51 %; VA 3 %, DA 33 %), reaguojančių į gydymą pacientų grupėje prognozuojamasis VLP – 9,6 mėnesio (nuo 4,5 iki 26,8 mėnesio).

Kartotinis gydymas – keturios dozės kas savaitę

Atliekant daugiacentrį nerandomizuotą tyrimą, 58 pacientai, sergantys recidyvuojančia arba chemoterapijai atsparia mažo laipsnio arba folikuline B ląstelių NHL, kuriems ankstesnis MabThera kursas objektyviai kliniškai buvo veiksmingas, kartotinai gydyti keturiomis MabThera dozėmis po 375 mg/m², lašinamomis į veną kas savaitę. Trys pacientai anksčiau buvo gydyti dviem MabThera kursais, taigi atliekant šį tyrimą tai buvo jau trečiasis gydymo kursas. Du pacientai šio tyrimo metu buvo gydomi po du kartus. Pagal 60 kartotinio gydymo kursų rezultatus BGA buvo 38 % (PI_{95%} 26–51 %; VA 10 %, DA 28 %), reaguojančių į gydymą pacientų grupėje prognozuojamasis VLP – 17,8 mėnesio (nuo 5,4 iki 26,6 mėnesio). Pastarasis rodiklis geresnis negu po ankstesnio MabThera kurso (12,4 mėnesio).

Pradinis gydymas derinant su chemoterapija

Atliekant atvirą randomizuotą tyrimą, 322 anksčiau negydyti pacientai, sergantys folikuline limfoma, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti vienu iš dviejų būdų: CVP chemoterapija – ciklofosfamidą po 750 mg/m², vinkristiną po 1,4 mg/m² (bet ne daugiau kaip 2 mg) pirmąją dieną ir prednizoloną po 40 mg/m² per parą pirmąją–penktąją dienas kas 3 savaites (iš viso 8 ciklai) arba MabThera po 375 mg/m² kartu su CVP (R–CVP grupė). MabThera buvo infuzuojama pirmąją kiekvieno gydymo ciklo dieną. Iš viso gydytas 321 pacientas (162 – R–CVP, 159 – CVP) ir analizuotas gydymo veiksmingumas. Stebėjimo trukmės mediana buvo 53 mėnesiai. R–CVP buvo aiškiai pranašesnis už CVP pagal pagrindinę vertinamąją baigtį – laiką iki gydymo veiksmingumo išnykimo (atitinkamai 27 ir 6,6 mėnesio, $p < 0,0001$ pagal *log-rank* testą). Dalis pacientų, kurių navikas reagavo į gydymą (VA, VAu, DA), R–CVP grupėje buvo daug didesnė (80,9 %) negu CVP grupėje (57,2 %, $p < 0,0001$ chi kvadrato būdu). Gydymas R–CVP reikšmingai pailgino laiką iki ligos progresavimo arba mirties, palyginti su gydymu CVP – atitinkamai 33,6 mėnesio ir 14,7 mėnesio ($p < 0,0001$ pagal *log-rank* testą). Atsako trukmės mediana R–CVP grupėje buvo 37,7 mėnesio, o CVP grupėje – 13,5 mėnesio ($p < 0,0001$ pagal *log-rank* testą).

Bendrojo išgyvenimo skirtumas tarp gydymo grupių buvo kliniškai reikšmingas ($p = 0,029$ pagal *log-rank* testą, stratifikuotą pagal centrą): po 53 mėnesių R–CVP grupėje išgyveno 80,9 %, o CVP grupėje – 71,1 % pacientų.

Kitų trijų atsitiktinės atrankos tyrimų, kuriuos atliekant MabThera buvo derinamas ne su CVP, o kitokiais chemoterapijos būdais (CHOP, MCP, CHVP/interferonas- α), rezultatai taip pat parodė reikšmingą atsako dažnio, nuo laiko priklausomų parametrų ir bendrojo išgyvenimo pagerėjimą. Pagrindiniai visų keturių tyrimų rezultatai pateikiami 8 lentelėje.

8 lentelė. Pagrindiniai suminiai keturių III fazės atsitiktinių imčių tyrimų rezultatai folikulinės limfomos gydymo MabThera kartu su skirtingais chemoterapijos būdais vertei nustatyti

Tyrimas	Gydymas, n	Stebėjimo trukmės mediana, mėnesiai	Bendras atsakas, %	Visiškas atsakas, %	Vidutinis LIVI/IBP/IBI, mėnesiai	BI dažnis, %
M39021	CVP, 159 R–CVP, 162	53	57 81	10 41	Vidutinis LIP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 mėn. 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP, 205 R–CHOP, 223	18	90 96	17 20	Vidutinis LIVI: 2,6 metų Nepasiektas $p < 0,001$	18 mėn. 90 95 $p = 0,016$
OSHO–39	MCP, 96 R–MCP, 105	47	75 92	25 50	Vidutinis IBP: 28,8 Nepasiektas $p < 0,0001$	48 mėn. 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP–IFN, 183 R–CHVP–IFN, 175	42	85 94	49 76	Vidutinis IBI: 36 Nepasiektas $p < 0,0001$	42 mėn. 84 91 $p = 0,029$

IBI – išgyvenimas be įvykio

LIP – laikas iki progresavimo arba mirties

IBP – išgyvenimas be progresavimo

LIVI – laikas iki gydymo veiksmingumo išnykimo

BI dažnis – išgyvenimo dažnis analizės laikotarpiu

Palaikomasis gydymas

Anksčiau negydyta folikulinė limfoma

Atliekant prospektyvų atvirą tarptautinį daugiacentrį III fazės tyrimą, tyrėjų pasirinkimu 1193 anksčiau negydyta toli pažengusia folikuline limfoma sergantys pacientai buvo gydomi indukcinė terapija R–CHOP ($n = 881$), R–CVP ($n = 268$) arba R–FCM ($n = 44$). Iš viso 1078 pacientų indukcinis gydymas buvo veiksmingas; iš jų 1018 atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į palaikomojo gydymo MabThera ($n = 505$) arba stebėjimo ($n = 513$) grupes. Abi grupės buvo gerai subalansuotos pagal pradinis duomenis ir ligos būklę. Palaikomojo gydymo MabThera būdas: viena šio vaisto infuzija po 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto kas 2 mėnesius iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus.

Buvo atlikta iš anksto apibrėžta pirminė duomenų analizė praėjus stebėjimo laikotarpiui, kurio mediana buvo 25 mėn. po atsitiktinio suskirstymo. Analizės metu nustatyta, kad anksčiau negydytos folikulinės limfomos palaikomasis gydymas MabThera kliniškai svarbiai ir statistiškai reikšmingai pagerino pagrindinę vertinamąją baigtį (angl. *primary endpoint*) – tyrėjo įvertintą išgyvenimą be progresavimo (IBP), palyginti su stebėjimu (9 lentelė).

Pirminės analizės metu taip pat buvo nustatyta reikšminga palaikomojo gydymo MabThera nauda pagal antrines vertinamąsias baigtis (angl. *secondary endpoints*): išgyvenimą be įvykio (IBĮ), laiką iki kito limfomos gydymo (LIKLG), laiką iki kitos chemoterapijos (LIKC) ir bendrąjį atsako dažnį (BAD) (9 lentelė).

Šiame klinikiniame tyrime dalyvavusių pacientų ilgesnio stebėjimo laikotarpio (kurio trukmės mediana buvo 9 metai) duomenys patvirtino ilgalaikę palaikomojo gydymo MabThera naudą šiems rodikliams: IBP, IBĮ, LIKLG bei LIKC (9 lentelė).

9 lentelė. Palaikomojo gydymo MabThera veiksmingumo rezultatų apžvalga, palyginti su stebėjimu, įvertinus duomenis protokole apibrėžtos pirminės analizės metu ir po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 9 metai (galutinės analizės metu)

	Pirminė analizė (stebėjimo mediana: 25 mėnesiai)		Galutinė analizė (stebėjimo mediana: 9.0 metų)	
	Stebėjimas N = 513	MabThera N = 505	Stebėjimas N = 513	MabThera N = 505
Pagrindinė vertinamoji baigtis Išgyvenimas be progresavimo (mediana) <i>log-rank</i> p reikšmė rizikos santykis (95 % PI) rizikos sumažėjimas	NP	NP	4,06 metų	10,49 metų
	< 0,0001 0,50 (0,39; 0,64) 50 %		< 0,0001 0,61 (0,52; 0,73) 39 %	
Antrinės vertinamosios baigtys Bendras išgyvenimas (mediana) <i>log-rank</i> p reikšmė rizikos santykis (95 % PI) rizikos sumažėjimas	NP	NP	NP	NP
	0,7246 0,89 (0,45; 1,74) 11 %		0,7948 1,04 (0,77; 1,40) -6 %	
Išgyvenimas be įvykio (mediana) <i>log-rank</i> p reikšmė rizikos santykis (95 % PI) rizikos sumažėjimas	38 mėnesiai	NP	4,04 metų	9,25 metų
	< 0,0001 0,54 (0,43; 0,69) 46 %		< 0,0001 0,64 (0,54; 0,76) 36 %	
LIKLG (mediana) <i>log-rank</i> p reikšmė rizikos santykis (95 % PI) rizikos sumažėjimas	NP	NP	6,11 metų	NP
	0,0003 0,61 (0,46; 0,80) 39 %		< 0,0001 0,66 (0,55; 0,78) 34 %	
LIKC (mediana) <i>log-rank</i> p reikšmė rizikos santykis (95 % PI) rizikos sumažėjimas	NP	NP	9,32 metų	NP
	0,0011 0,60 (0,44; 0,82) 40 %		0,0004 0,71 (0,59; 0,86) 39 %	
Bendras atsako dažnis* <i>chi</i> -kvadrato testo p reikšmė šansų santykis (95 % PI)	55 %	74 %	61 %	79 %
	< 0,0001 2,33 (1,73; 3,15)		< 0,0001 2,43 (1,84; 3,22)	
Visiško atsako (VA/VAu) dažnis* <i>chi</i> -kvadrato testo p reikšmė šansų santykis (95 % PI)	48 %	67 %	53 %	72 %
	< 0,0001 2,21 (1,65; 2,94)		< 0,0001 2,34 (1,80; 3,03)	

* Palaikomojo gydymo arba stebėjimo pabaigoje; galutinės analizės rezultatai pagrįsti stebėjimo laikotarpio, kurio mediana buvo 73 mėnesiai, duomenimis.

NP – nepasiektas klinikinio stebėjimo pabaigoje; LIKC – laikas iki kitos chemoterapijos; LIKLG – laikas iki kito limfomos gydymo.

Nustatyta pastovi palaikomojo gydymo MabThera nauda visuose iš anksto apibrėžtuose tirtuose pogrupiuose: pagal lytį (vyrai, moterys), amžių (< 60 metų, ≥ 60 metų), FLIPI (angl. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) balą (≤ 1, 2 arba ≥ 3), indukcinį gydymą (R–CHOP, R–CVP arba R–FCM) ir nepriklausomai nuo atsako į indukcinį gydymą (VA, VAu arba DA).

Palaikomojo gydymo naudos tiriamosios analizės duomenimis, senyviems pacientams (> 70 metų) poveikis buvo mažesnis, tačiau tiriamoji grupė buvo maža.

Recidyvuojanti ar atspari folikulinė limfoma

Atliekant prospektyvų atvirą tarptautinį daugiacentrį III fazės tyrimą, 465 pacientai, sergantys recidyvavusia ar gydymui atsparia folikuline limfoma, pirmojoje fazėje atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į dvi gydymo grupes: pagal CHOP schemą (ciklofosfamidą, doksorubiciną, vinkristiną, prednizoloną; n = 231) arba MabThera ir CHOP (R-CHOP; n = 234). Abi gydymo grupės buvo gerai suderintos pagal pradinius duomenis ir ligos būklę. 334 pacientai, kuriems po indukcinės terapijos įvyko visiška arba dalinė remisija, antrojoje fazėje atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į palaikomojo gydymo MabThera (n = 167) arba stebėjimo grupę (n = 167). Palaikomojo gydymo MabThera būdas: viena MabThera infuzija po 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto kas 3 mėnesius iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus.

Galutinei veiksmingumo analizei imti visi pacientai, atsitiktinai suskirstyti į grupes abiejose tyrimo dalyse. Po stebėjimo laiko, kurio mediana 31 mėn., recidyvuojančia ar gydymui atsparia folikuline limfoma sergančių pacientų, indukcinės fazėje gydytų pagal R-CHOP schemą, būklė žymiai pagerėjo, palyginti su gydytų pagal CHOP schemą (žr. 10 lentelę).

10 lentelė. Indukcijos fazė: gydymo pagal CHOP ir R-CHOP schemas veiksmingumo palyginimas (stebėjimo trukmės mediana – 31 mėnuo)

	CHOP	R-CHOP	p reikšmė	Rizikos sumažėjimas ¹⁾
Pirminis veiksmingumas				
BA ²⁾	74 %	87 %	0,0003	NP
VA ²⁾	16 %	29 %	0,0005	NP
DA ²⁾	58 %	58 %	0,9449	NP

¹⁾ Įverčiai apskaičiuoti pagal rizikos santykį

²⁾ Paskutinis naviko atsakas, įvertintas tyrėjo. Pirminis statistinis atsako testas buvo trendo testas, lyginant VA su DA ir su atsako nebuvimu (p < 0,0001)

Santrumpos: NP – nepasiekiamas; BA – bendrasis atsakas; VA – visiškas atsakas; DA – dalinis atsakas

Pacientų, suskirstytų palaikomojo gydymo fazei, stebėjimo laiko mediana buvo 28 mėnesiai, skaičiuojant nuo suskirstymo laiko. Palaikomas gydymas MabThera kliniškai svarbiai ir statistiškai reikšmingai pagerino pagrindinį galutinį įvertį – IBP (laiką nuo palaikomojo gydymo pradžios iki atkryčio, ligos progresavimo arba mirties), palyginti su vien stebėjimu (p < 0,0001 pagal log-rank testą). IBP mediana palaikomojo gydymo MabThera grupėje buvo 42,2 mėnesio, o stebimojoje grupėje – 14,3 mėnesio. Cox regresijos analizės duomenimis, palaikomas gydymas MabThera ligos progresavimo ar mirties riziką sumažino 61 %, palyginti su stebėjimu (95 % PI 45 % – 72 %). *Kaplan–Meier* būdu nustatytas dažnis be progresavimo po 12 mėnesių palaikomojo gydymo MabThera grupėje buvo 72 %, o stebimojoje grupėje – 57 %. Bendrojo išgyvenamumo analizė patvirtino reikšmingą palaikomojo gydymo MabThera naudą, palyginti su vien stebėjimu (p = 0,0039 pagal log-rank testą). Palaikomas gydymas MabThera mirties riziką sumažino 56 % (95 % PI 22 % – 75 %).

11 lentelė. Palaikomojo gydymo fazė: gydymo MabThera ir stebėjimo veiksmingumo rezultatai (stebėjimo laiko mediana – 28 mėnesiai)

Veiksmingumo rodmuo	Vidutinis laikas iki įvykio (mėnesiai) pagal Kaplan–Meier įvertį			Rizikos sumažėjimas
	Stebėjimas (N = 167)	MabThera (N = 167)	Log–rank p reikšmė	
Išgyvenimas be progresavimo (IBP)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Bendras išgyvenimas	NP	NP	0,0039	56 %
Laikas iki naujo limfomos gydymo	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Išgyvenimas be ligos ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
<i>Pogrūpių analizė</i>				
IBP				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
R–CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
VA	14,3	52,8	0,0008	64 %
DA	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
BI				
CHOP	NP	NP	0,0348	55 %
R–CHOP	NP	NP	0,0482	56 %

NP – nepasiekta; ^a tinka tik pacientams, kuriems gautas VA

Palaikomojo gydymo MabThera nauda patvirtinta visuose tirtuose pogrūpiuose, nepriklausomai nei nuo indukcijos schemos (CHOP ar R–CHOP), nei nuo atsako į indukcinį gydymą laipsnio (VA ar DA) (11 lentelė). Palaikomasis gydymas MabThera reikšmingai pailgino vidutinį IBP tiek po veiksmingo indukcinio gydymo pagal CHOP schemą (vidutinis IBP 37,5 mėnesio, palyginti su 11,6 mėnesio, $p < 0,0001$), tiek pagal R–CHOP indukcinę schemą (vidutinis IBP 51,9 mėnesio, palyginti su 22,1 mėnesio, $p = 0,0071$). Nors pogrūpiai buvo nedideli, palaikomasis gydymas MabThera buvo aiškiai naudingas bendrojo išgyvenimo požiūriu tiek po veiksmingo gydymo pagal CHOP schemą, tiek pagal R–CHOP schemą, tačiau šiems rezultatams patvirtinti reikia ilgesnio stebėjimo.

Suaugusiųjų difuzinė didelių B ląstelių ne Hodžkino limfoma

Atliekant randomizuotą nekoduotą tyrimą, 399 anksčiau negydyti senyvi pacientai (nuo 60 iki 80 metų), sergantys difuzine didelių B ląstelių limfoma, buvo gydomi pagal standartinę CHOP schemą: ciklofosfamidą po 750 mg/m², doksorubiciną po 50 mg/m², vinkristiną po 1,4 mg/m² (ne daugiau kaip 2 mg) pirmą dieną ir prednizoloną po 40 mg/m² per parą pirmą–penktą dienomis kas tris savaites, iš viso aštuoniais ciklais, arba MabThera po 375 mg/m² kartu su CHOP (R–CHOP). MabThera infuzija buvo daroma pirmąją gydymo ciklo dieną.

Galutinai veiksmingumas buvo vertinamas pagal visų randomizuotų pacientų gydymo rezultatus (197 – gydytų pagal CHOP, 202 – pagal R–CHOP schemą). Pacientai buvo stebimi vidutiniškai 31 mėnesį. Abi pacientų grupės buvo gana tolygios pagal pradinį ligos požymius ir pacientų būklę. Galutinė analizė patvirtino, kad gydant pagal R–CHOP schemą kliniškai ir statistiškai reikšmingai pailgėjo išgyvenamumas be svarbių įvykių (tai pirminis veiksmingumo rodiklis; svarbiais įvykiais buvo laikoma mirtis, limfomos recidyvas arba progresavimas, taip pat pradėtas naujas limfomos gydymo būdas) ($p = 0,0001$). Kaplan–Meier būdu įvertintas vidutinis laikas be svarbių įvykių R–CHOP gydymo grupėje buvo 35 mėnesiai, o CHOP grupėje – 13 mėnesių, t. y., rizika sumažėjo 41 %. Po 24 mėnesių bendrasis R–CHOP grupės pacientų išgyvenamumas buvo 68,2 %, o CHOP grupės – 57,4 %. Tolesnė bendrojo išgyvenamumo analizė vidutiniškai po 60 mėnesių stebėjimo patvirtino palankų R–CHOP poveikį, palyginti su CHOP ($p = 0,0071$), – rizika sumažėjo 32 %.

Visų antrinių rodiklių (atsako dažnumo, išgyvenimo be ligos progresavimo, išgyvenimo be ligos, atsako trukmės) analizė patvirtino R-CHOP gydymo veiksmingumą, palyginti su CHOP. Visiško atsako dažnumas po 8 ciklų R-CHOP grupėje buvo 76,2 %, o CHOP grupėje – 62,4 % ($p = 0,0028$). Ligos progresavimo rizika sumažėjo 46 %, recidyvo rizika – 51 %. Visuose pacientų pogrupiuose (pagal lytį, amžių, IPI atsižvelgiant į amžių, Ann Arbor stadiją, ECOG, β_2 -mikroglobulino, LDH, albumino koncentraciją, B simptomus, naviko dydį, židinius ne limfmazgiuose, kaulų čiulpų pažeidimą) išgyvenimo be svarbių įvykių ir bendrojo išgyvenimo rizikos santykis (R-CHOP palyginti su CHOP) buvo atitinkamai mažesnis kaip 0,83 ir 0,95. Pagal IPI atsižvelgiant į amžių pagerėjo tiek didelės, tiek mažos rizikos pacientų ligos baigtis.

Klinikinių laboratorinių tyrimų duomenys

Ištyrus 67 pacientus antikūnų prieš pelių baltymus (HAMA) nerasta, o ištyrus 356 pacientus antikūnų prieš vaistinį preparatą (ADA) rasta 1,1 % pacientų (4 pacientams).

Lėtinė limfocitinė leukemija

Atliekant du atvirus atsitiktinių imčių tyrimus, iš viso 817 iki tol negydytų LLL sergančių pacientų ir 552 pacientai, sergantys recidyvuojančia/atsparia LLL, atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į FC chemoterapijos (fludarabino po 25 mg/m² ir ciklofosfamido po 250 mg/m² 1–3 dienomis) ir MabThera kartu su FC (R-FC) grupes; FC chemoterapiją sudarė 6 ciklai kas 4 savaites. MabThera pirmojo ciklo metu buvo dozuojamas po 375 mg/m² vieną dieną iki chemoterapijos ir po 500 mg/m² pirmąją kiekvieno kito gydymo ciklo dieną. Pacientai, kurie prieš tai buvo gydyti monokloniniais antikūnais arba jų liga buvo atspari (nepasiekta bent 6 mėnesių dalinė remisija) fludarabinui ar bet kuriam nukleozidų analogui, buvo pašalinti iš tyrimo. Išanalizuotas 810 pacientų (403 R-FC ir 407 FC grupės) pagrindinio gydymo tyrimo (12a ir 12b lentelės) ir 552 pacientų (276 R-FC ir 276 FC grupės), sergančių recidyvuojančia/atsparia LLL (13 lentelė), gydymo veiksmingumas.

Atliekant pagrindinį tyrimą, po 48,1 mėnesio stebėjimo trukmės medianos išgyvenimo be ligos progresavimo mediana R-FC grupėje buvo 55 mėnesiai, o FC grupėje – 33 mėnesiai ($p < 0,0001$ pagal log-rank). Bendrojo išgyvenimo analizė rodė reikšmingai geresnius gydymo R-FC rezultatus, lyginant su chemoterapija vien FC ($p = 0,0319$ pagal log-rank) (žr. 12a lentelę). Nauda IBLP atžvilgiu buvo pastoviai konstatuota daugumoje pacientų pogrupių, analizuotų pagal ligos riziką tyrimo pradžioje (t. y., pagal Binet stadijas A–C) (žr. 12b lentelę).

12a lentelė. Pagrindinis lėtinės limfocitinės leukemijos gydymas

Gydymo MabThera plius FC, palyginti su gydymu vien FC – 48,1 mėnesio stebėjimo trukmės mediana

Veiksmingumo rodmuo	Laiko iki įvykio mediana pagal Kaplan–Meier įvertį (mėnesiais)			Rizikos sumažėjimas
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-rank p reikšmė	
Išgyvenimas be progresavimo (IBP)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Bendras išgyvenimas	NP	NP	0,0319	27 %
Išgyvenimas be įvykio	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Atsako (VA, nDA ar DA) dažnis	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	nevertinama
VA dažnis	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	nevertinama
Atsako trukmė*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Išgyvenimas be ligos (IBL) **	48,9	60,3	0,0520	31 %
Laikas iki naujo gydymo	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Atsako dažnio ir VA dažnio analizei naudotasi chi kvadrato testu. NP – nepasiekta

* Taikoma tik pacientams, kuriems buvo VA, nVA ar DA

** Taikoma tik pacientams, kuriems buvo VA

12b lentelė. Pirmaeilis lėtinės limfocitinės leukemijos gydymas
Išgyvenimo be ligos progresavimo pagal Binet stadijas šansų santykis (ITT) – 48,1 mėnesio stebėjimo trukmės mediana

Išgyvenimas be progresavimo (IBP)	Pacientų skaičius		Šansų santykis (95 % PI)	p reikšmė (nekoreguotas Wald testas)
	FC	R–FC		
Binet stadija A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet stadija B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Binet stadija C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

PI – pasikliautinis intervalas

Recidyvuojančios ar gydymui atsparios LLL tyrimo duomenimis, pirminės vertinamosios baigties – išgyvenimo be ligos progresavimo – mediana R–FC grupėje buvo 30,6 mėnesio, o FC grupėje – 20,6 mėnesio ($p = 0,0002$ pagal *log–rank* testą). Beveik visų pacientų pogrupių IBP, atsižvelgiant į pradinę ligos riziką, buvo geresnis. Nedidelis ir nereikšmingas bendrojo išgyvenimo pagerėjimas buvo pastebėtas R–FC grupėje, palyginti su FC grupe.

13 lentelė. Recidyvuojančios ar atsparios lėtinės limfocitinės leukemijos gydymas – gydymo MabThera plius FC, palyginti su gydymu vien FC, veiksmingumo rezultatų apžvalga (stebėjimo trukmės mediana – 25,3 mėnesio)

Veiksmingumo rodmuo	Laiko iki įvykio mediana pagal Kaplan–Meier įvertį (mėnesiais)			Rizikos sumažėjimas
	FC (N = 276)	R–FC (N = 276)	Log–rank p reikšmė	
Išgyvenimas be progresavimo (IBP)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Bendras išgyvenimas	51,9	NP	0,2874	17 %
Išgyvenimas be įvykio	19,3	28,7	0,0002	36 %
Atsako (VA, nDA ar DA) dažnis	58,0 %	69,9 %	0,0034	nevertinama
VA dažnis	13,0 %	24,3 %	0,0007	nevertinama
Atsako trukmė*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Išgyvenimas be ligos (IBL) **	42,2	39,6	0,8842	–6 %
Laikas iki naujo LLL gydymo	34,2	NP	0,0024	35 %

Atsako dažnio ir VA dažnio analizei naudotasi *chi kvadrato* testu

* Taikoma tik pacientams, kuriems buvo VA, nVA ar DA; NP – nepasiekta

** Taikoma tik pacientams, kuriems buvo VA

Kitų papildomų tyrimų rezultatai, vartojant MabThera kartu su kitais chemoterapijos būdais (įskaitant CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustiną ir kladribiną) pacientams, sergantiems anksčiau negydyta ir (arba) recidyvuojančia ar atsparia LLL, taip pat parodė didelį bendrojo atsako dažnį ir dažnesnį IBP, nors ir su nežymiai didesniu toksiškumu (ypač mielotoksiškumu). Šie tyrimai remia MabThera vartojimą kartu su chemoterapija.

Maždaug 180 pacientų, anksčiau gydytų MabThera, duomenys parodė klinikinę naudą (įskaitant VA) ir remia kartotinį gydymą MabThera.

Vaikų populiacija

Atliktas daugiacentris, atvirasis, atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kurio metu vaikams, sirgusiems anksčiau negydyta pažengusios stadijos CD20 teigiama DDBLL/BL/ÜBLL/BPL, buvo skiriama vien

Lymphome Malin B (LMB) chemoterapija (kortikosteroidais, vinkristinu, ciklofosfamidu, didelių dozių metotreksatu, citarabinu, doksorubicinu, etopozidu ir trijų vaistinių preparatų [metotreksato, citarabino bei kortikosteroido] derinį leidžiant į povoratinklinę ertmę) arba ši chemoterapija buvo skiriama kartu su MabThera. Pažengusios stadijos liga apibrėžiama kaip III stadijos su nustatytu padidėjusiu LDH aktyvumu („padidėjęs B rodmuo“, kai LDH aktyvumas daugiau kaip du kartus viršija įstaigoje nustatytą viršutinę normos ribą suaugusiems [$> N \times 2$]) arba bet kurios IV stadijos liga, arba B-ŪL. Pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta arba LMB chemoterapija, arba ši chemoterapija kartu su šešiomis MabThera 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozių infuzijomis į veną (po dvi infuzijas kiekvieno iš dviejų indukcijos kursų metu ir po vieną infuziją kiekvieno iš dviejų konsolidacijos kursų metu) pagal LMB gydymo schemą. Į veiksmingumo duomenų analizę buvo įtraukti iš viso 328 į tyrimą randomizuoti pacientai, iš jų vienas jaunesnis nei 3 metų pacientas buvo gydytas MabThera ir LMB chemoterapijos deriniu.

Abiejų tiriamųjų grupių, LMB (LMB chemoterapijos) ir R-LMB (LMB chemoterapijos kartu su MabThera), pacientų pradinės ypatybės buvo panašios. Pacientų amžiaus mediana LMB šakoje ir R-LMB šakoje buvo atitinkamai 7 metai ir 8 metai. Maždaug pusė pacientų buvo priskirti B grupei (50,6 % LMB šakoje ir 49,4 % R-LMB šakoje), 39,6 % pacientų abejose šakose buvo priskirti C1 grupei, o 9,8 % ir 11,0 % pacientų atitinkamai LMB šakoje ir R-LMB šakoje buvo priskirti C3 grupei. Remiantis *Murphy* stadijų apibrėžimu, daugeliui pacientų buvo nustatyta arba BL III stadija (45,7 % LMB šakoje ir 43,3 % R-LMB šakoje), arba B-ŪL, kai nebuvo nustatytas išplitimas CNS (21,3 % pacientų LMB šakoje ir 24,4 % R-LMB šakoje). Mažiau kaip pusei pacientų (45,1 % abejose tiriamosiose šakose) nustatytas ligos išplitimas kaulų čiulpuose, o daugeliui pacientų (72,6 % LMB šakoje ir 73,2 % R-LMB šakoje) nebuvo nustatytas išplitimas CNS. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenimo be įvykio (IBĮ) rodmuo, kai įvykis buvo apibrėžiamas kaip ligos progresavimo, recidyvo, antrojo piktybinio naviko, mirties dėl bet kokios priežastis pasireiškimas arba atsako nebuvimas (pastarasis buvo nustatomas aptikus likusių gyvybingų ląstelių po antrojo CYVE kurso), priklausomai nuo to, kuris įvykis pasireiškė anksčiausiai. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI ir VR (visiškos remisijos) rodmenys.

Iš anksto numatytos tarpinės duomenų analizės, atliktos tuomet, kai stebėjimo trukmės mediana buvo maždaug 1 metai, rezultatai rodo kliniškai reikšmingą pagrindinės vertinamosios baigties IBĮ rodmenų pagerėjimą R-LMB šakoje, kai apskaičiuotasis 1 metų trukmės IBĮ dažnis buvo 94,2 % (95 % PI 88,5-97,2 %) R-LMB šakoje, lyginant su 81,5 % dažniu (95 % PI 73,0-87,8 %) LMB šakoje, o koreguotasis Cox RS buvo lygus 0,33 (95 % PI 0,14-0,79). Remiantis šiais rezultatais ir rekomendavus Nepriklausomam duomenų stebėjimo komitetui (angl. *Independent data monitoring committee, IDMC*), tyrimo atsitiktinė atranka buvo nutraukta, o LMB šakos pacientams buvo leista pakeisti tiriamąją grupę ir jiems buvo galima toliau skirti MabThera.

Pagrindinė veiksmingumo duomenų analizė buvo atlikta 328 į tyrimą randomizuotiems pacientams, kurių būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 3,1 metų. Analizės rezultatai pateikti 14 lentelėje.

14 lentelė. Pagrindinių veiksmingumo duomenų rezultatų apžvalga (ITT populiacija)

Analizės rodmuo	LMB (N = 164)	R-LMB (N = 164)
IBĮ	28 įvykiai	10 įvykių
	Vienakrypčio <i>log-rank</i> testo p reikšmė 0,0006	
	Koreguotasis Cox RS 0,32 (90 % PI: 0,17; 0,58)	
3 metų trukmės IBĮ rodmenų dažnis	82,3 % (95 % PI: 75,7 %; 87,5 %)	93,9 % (95 % PI: 89,1 %; 96,7 %)
BI	20 mirčių	8 mirtys
	Vienakrypčio <i>log-rank</i> testo p reikšmė 0,0061	
	Koreguotasis Cox modelio RS 0,36 (95 % PI: 0,16; 0,81)	
3 metų trukmės BI rodmenų dažnis	87,3 % (95 % PI: 81,2 %; 91,6 %)	95,1 % (95 % PI: 90,5 %; 97,5 %)
VR dažnis	93,6 % (95 % PI: 88,2 %; 97,0 %)	94,0 % (95 % PI: 88,8 %; 97,2 %)

Pagrindinė veiksmingumo duomenų analizė parodė pagerėjusį IBĮ rodmenį skiriant MabThera derinį su LMB chemoterapija, lyginant su vien LMB chemoterapijos poveikiu, kai atlikus Cox regresinę analizę ir duomenis koregavus pagal nacionalines grupes, histologinius pokyčius ir terapines grupes IBĮ rodmenų RS buvo lygus 0,32 (90 % PI 0,17-0,58). Nors ir didelių klinikinių atsaką pasiekusių pacientų skaičiaus skirtumų tarp šių dviejų gydymo grupių nebuvo, naudingas MabThera derinio su LMB chemoterapija poveikis taip pat buvo nustatytas analizuojant antrinę vertinamąją baigtį BI rodmenį, kai BI rodmenų RS buvo lygus 0,36 (95 % PI 0,16-0,81).

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti MabThera tyrimų su visais folikuline limfoma ir lėtine limfocitine leukemija sergančių vaikų populiacijos pogrupiais, o taip pat vaikų nuo gimimo iki < 6 mėnesių amžiaus, sergančių CD20 teigiama difuzine didelių B ląstelių limfoma, pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Reumatoidinio artrito gydymo klinikinis veiksmingumas ir saugumas

MabThera veiksmingumas ir saugumas mažinant reumatoidinio artrito simptomus ir požymius, kai gydymas NNF inhibitoriais buvo nepakankamai veiksmingas, nustatytas pagrindiniu atsitiktinės atrankos kontroliuojamu dvigubai koduotu daugiacentriu tyrimu (I tyrimas).

Atliekant I tyrimą buvo ištirta 517 pacientų, kurių gydymas vienu ar daugiau NNF inhibitorių kursų buvo nepakankamai veiksmingas arba netoleruojamas. Atrinkti pacientai sergantys aktyviu reumatoidiniu artritu, nustatyti pagal Amerikos reumatologijos kolegijos (ACR) kriterijus. MabThera du kartus infuzuotas į veną 15 dienų intervalu. Pacientams buvo skirtos dvi 1000 mg MabThera infuzijos į veną arba placebo kartu su metotreksatu. Visi pacientai 2–7 dienomis po pirmosios infuzijos papildomai vartojo po 60 mg prednizono, o 8–14 dienomis – po 30 mg prednizono. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kuriems pasireiškė ACR20 atsakas 24–ąją savaitę. Po 24-osios savaitės pacientai buvo stebimi atokiosioms baigtims įvertinti, įskaitant rentgenografinį įvertinimą 56–ąją ir 104–ąją savaitę. Per tą laiką tarp 24-osios ir 56-osios savaitės 81% pacientų iš pradinių placebo grupės buvo gydomi MabThera pagal atvirą pailginto tyrimo protokolą.

Ligonų, sergančių pradiniu artritu (ligonių, anksčiau negydytų metotreksatu, ir ligonių, kurių gydymas metotreksatu buvo nepakankamai veiksmingas, tačiau kurie dar nebuvo gydyti NNF–alfa inhibitoriais), MabThera tyrimai atitiko pagrindines vertinamąsias baigtis. Šiuos ligonius gydyti

MabThera nėra indikacijų, kadangi ilgo gydymo MabThera saugumo duomenų nepakanka, ypač atsižvelgiant į piktybinių ligų ir PDL pavojų.

Baigtys pagal ligos aktyvumą

MabThera, vartojamas kartu su metotreksatu, žymiai padidino dalį pacientų, kurių būklės vertinimas ACR balais pagerėjo bent 20%, palyginti su pacientais, gydytais vien metotreksatu (15 lentelė). Visų plėtos tyrimų duomenimis, pacientų gydymo nauda buvo panaši – nepriklausė nuo amžiaus, lyties, kūno paviršiaus ploto, rasės, ankstesnio gydymo kursų skaičiaus ar ligos būklės.

Kliniškai ir statistiškai reikšmingas pagerėjimas taip pat pastebėtas pagal visus atskirus ACR atsako komponentus [jautrių ir patinusių sąnarių skaičių, paciento ir gydytojo bendrąjį įvertinimą, negalios indekso balus (HAQ), skausmo įvertinimą ir C reaktyvųjų baltymą (mg/dl)].

15 lentelė. Klinikinis atsakas pirminės vertinamosios baigties analizės metu, I tyrimo duomenimis (ketinimo gydyti populiacija)

	Baigtys†	Placebas+MTX	MabThera +MTX (2 x 1000 mg)
I tyrimas		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	Atsakas pagal EULAR (geras arba vidutinis)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	DAS taškų pokyčio vidurkis	–0,34	–1,83***

† Atsakas 24-ąją savaitę

Reikšmingas skirtumas palyginus su placebo + MTX pirminio baigčių vertinimo metu: ***p ≤ 0,0001

Ligos aktyvumas balais (DAS28) reikšmingai daugiau sumažėjo ligoniams, gydytiems MabThera ir metotreksato deriniu, palyginti su pacientais, gydytais vien metotreksatu (15 lentelė). Panašiai, visų tyrimų duomenimis, geras arba vidutinis atsakas pagal Europos lygos prieš reumatą (EULAR) kriterijus buvo reikšmingai dažnesnis MabThera ir metotreksato deriniu gydytiems pacientams, palyginti su gydytais vien metotreksatu (15 lentelė).

Rentgenografinis atsakas

Sąnarių struktūros pažeidimas buvo vertinamas rentgenografiškai ir išreiškiamas modifikuoto bendrojo Sharp balo (mBSB) ir jo sudedamųjų dalių – erozijos balo ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo balo – pokyčiais.

I-ajame tyrime dalyvavo pacientai, kuriems nebuvo pakankamo atsako į gydymą vienu ar keliais navikų nekrozės faktoriaus (NNF) inhibitoriais arba kurie tokio gydymo netoleravo ir kurie buvo gydyti MabThera ir metotreksato deriniu. Šioje ligonių grupėje rentgenografinių progresavimo požymių po 56 savaičių buvo reikšmingai mažiau, negu pacientų, iš pradžių gydytų vien metotreksatu, grupėje. 81 % pacientų, pradėtų gydyti vien metotreksatu, papildomai gydyti MabThera nuo 16 iki 24 savaitės kaip pagalbine priemone arba iki 56 savaitės – pratęsus tyrimą. Be to, didesnei daliai pacientų, pradėtų gydyti MabThera ir metotreksatu, per 56 savaites nebuvo jokio erozijų progresavimo (16 lentelė).

16 lentelė. Rentgenografinės baigtys po vienerių metų (modifikuota ketinimo gydyti populiacija)

	Placebas+MTX	MabThera +MTX 2 × 1000 mg
I tyrimas	(n = 184)	(n = 273)
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio:		
Modifikuotas bendrasis balas pagal Sharp	2,30	1,01*
Erozijų balas	1,32	0,60*
Sąnarinio tarpo susiaurėjimo balas	0,98	0,41**
Dalis pacientų, kuriems nebuvo rentgenologinių pokyčių	46 %	53 %, NR
Dalis pacientų, kuriems nebuvo erozinių pokyčių	52 %	60 %, NR

I tyrime 150 pacientų, iš pradžių paskirtų gydyti placebo + MTX, per vienerius metus gavo bent vieną rituksimabo + MTX kursą

* p < 0,05, ** p < 0,001; NR – nereikšmingas skirtumas

Lėtesnis sąnarių pažeidimo progresavimas išliko ilgą laiką. I tyrimo metu atlikta rentgenografinė analizė parodė, kad ligoniams, kurie gydyti MabThera kartu su metotreksatu, praėjus 2 metams sąnarių struktūros pažeidimo progresavimas buvo reikšmingai mažesnis, o ligonių dalis, kuriems sąnarių pažeidimas per 2 metus neprogresavo, reikšmingai didesnė, palyginti su ligoniais, gydytais vien tik metotreksatu.

Baigtys pagal fizinę funkciją ir gyvenimo kokybę

Gydant MabThera, palyginti su gydymu vien metotreksatu, reikšmingai sumažėjo pacientų negalios indeksas (HAQ–DI) ir nuovargio (FACIT–Fatigue) balų suma. Procentas MabThera gydytų ligonių, kuriems nustatytas minimalus kliniškai reikšmingas HAQ–DI indekso skirtumas (apibrėžtas kaip individualus bendrasis balų sumažėjimas > 0,22), taip pat buvo didesnis, palyginti su ligoniais, gydytais vien metotreksatu (17 lentelė).

Reikšmingai geresnė nuo sveikatos priklausoma gyvenimo kokybė buvo nustatyta pagal reikšmingai geresnius SF–36 tiek fizinės (PHS), tiek ir psichinės (MHS) sveikatos rodmenis. Be to, reikšmingai didesnė ligonių dalis pasiekė minimalų kliniškai reikšmingą SF–36 verčių skirtumą (17 lentelė).

17 lentelė. I-uoju tyrimu nustatyta fizinės funkcijos ir gyvenimo kokybės baigtis 24-ąją savaitę

Baigtis†	Placebas+MTX	MabThera +MTX (2 x 1000 mg)
	n = 201	n = 298
Vidutinis HAQ-DI pokytis	0,1	-0,4***
HAQ-DI MKRS (%)	20 %	51 %
Vidutinis FACIT-T pokytis	-0,5	-9,1***
	n = 197	n = 294
Vidutinis SF-36 fizinės sveikatos verčių pokytis	0,9	5,8***
SF-36 fizinės sveikatos verčių MKRS (%)	13 %	48 %***
Vidutinis SF-36 psichinės sveikatos verčių pokytis	1,3	4,7**
SF-36 psichinės sveikatos verčių MKRS (%)	20 %	38 %*

† Baigtys 24-ąją savaitę

Reikšmingas skirtumas palyginus su placebo pirminio vertinimo metu: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ *** $p \leq 0,0001$

MKRS – minimalus kliniškai reikšmingas skirtumas, HAQ-DI MKRS $\geq 0,22$, SF-36 fizinės sveikatos verčių MKRS $> 5,42$, SF-36 psichinės sveikatos verčių MKRS $> 6,33$

Veiksmingumas gydant ligonius, kurių serume yra antikūnų [RF ir (arba) antikūnų prieš CCP]

Ligoniams, kurių serume buvo reumatoidinio faktoriaus (RF) antikūnų ir (arba) antikūnų prieš ciklinį citrulininį peptidą (CCP), gydant MabThera ir metotreksato deriniu buvo geresnis atsakas, palyginti su ligoniais, kurių serume nebuvo nei vieno, nei kitų antikūnų.

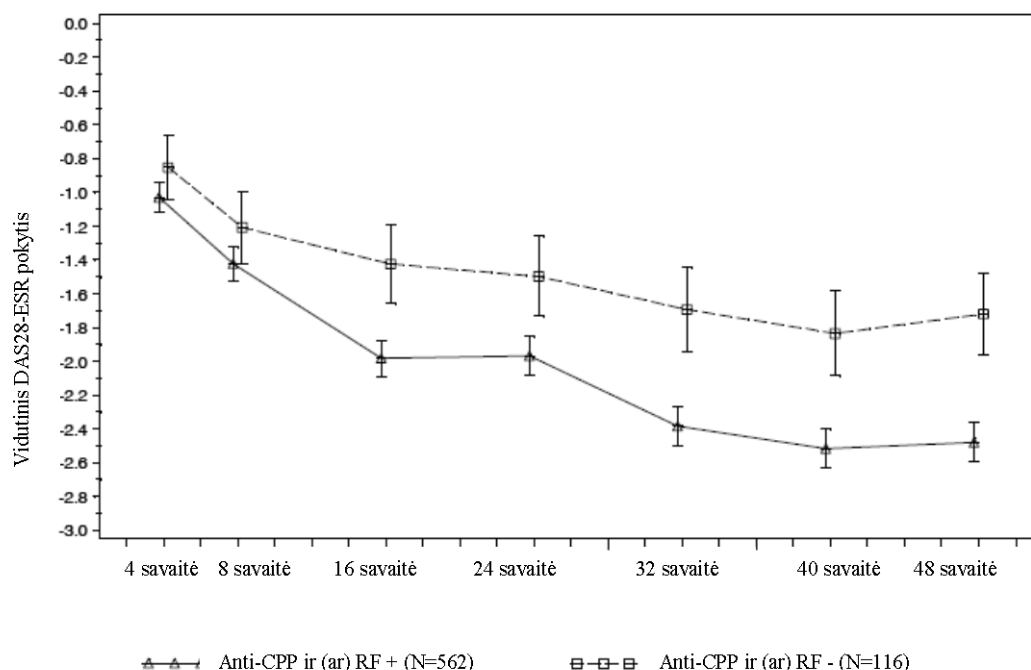
Gydymo MabThera veiksmingumas buvo analizuotas pagal autoantikūnų tyrimo rezultatus iki gydymo pradžios. Reikšmingai didesnė tikimybė pasiekti ACR20 ir ACR50 atsaką 24-ąją savaitę buvo ligoniams, kurių serume tyrimo pradžioje buvo rasta RF ir (arba) antikūnų prieš CCP, palyginti su ligoniais, kurių serume nebuvo minėtų žymenų ($p = 0,0312$ ir $p = 0,0096$) (18 lentelė). Tokie pat rezultatai pasikartojo 48 tyrimo savaitę, kai autoantikūnų buvimas serume reikšmingai padidino ACR70 atsako tikimybę. Seropozityviems ligoniams, palyginti su seronegatyviais, buvo 2–3 kartus didesnė tikimybė pasiekti ACR atsaką 48 savaitę. Be to, seropozityvių ligonių DAS28–ESR sumažėjo reikšmingai daugiau, palyginti su seronegatyvių ligonių (1 paveikslas).

18 lentelė. Efektyvumo pagal pradinius autoantikūnų tyrimo rezultatus apibendrinimas

	24-oji savaitė		48-oji savaitė	
	Seropozityvūs (n = 514)	Seronegatyvūs (n = 106)	Seropozityvūs (n = 506)	Seronegatyvūs (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 atsakas (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Vidutinis DAS28–ESR pokytis	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Reikšmingumo lygiai: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

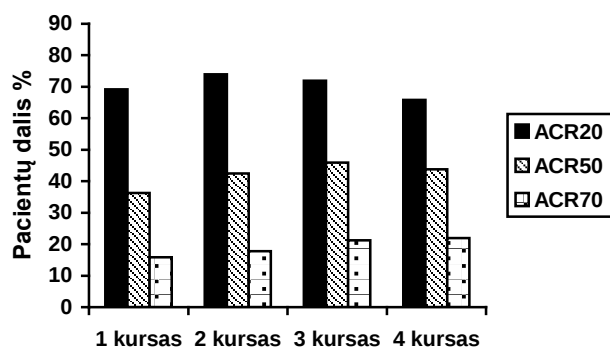
1 paveikslas. DAS28–ESR pokytis nuo pradinių reikšmių pagal pradinius autoantikūnų tyrimo rezultatus



Kartotinių kursų gydymo ilgalaikis veiksmingumas

Gydymas kartotiniaisiai MabThera ir metotreksato derinio kursais visose tyrimų populiacijose sukėlė ilgalaikį RA klinikinių požymių ir simptomų pagerėjimą, nustatomą pagal ACR, DAS28–ESR ir EULAR kriterijus (2 paveikslas). Didesnei ligonių daliai buvo nustatytas ilgalaikis fizinės funkcijos pagerėjimas pagal HAQ–DI ir minimalus kliniškai reikšmingas HAQ–DI verčių skirtumas.

2 paveikslas. ACR atsakas po kiekvieno iš 4 gydymo kursų, įvertintas 24-ąją savaitę po kiekvieno kurso (to paties paciento apsilankymo metu). Ligonų, kurių gydymas NNF buvo nepakankamai veiksmingas, populiacija (N = 146)



Klinikiniai laboratoriniai radiniai

Atliekant klinikinius tyrimus, po gydymo MabThera iš viso 392 iš 3095 (12,7 %) reumatoidiniu artritu sergančių pacientų nustatyta ADA antikūnų. Daugumai pacientų ADA atsiradimas nebuvo susijęs su klinikinės būklės pablogėjimu arba padidėjusiu reakcijos į naujas infuzijas pavojumi. ADA buvimas gali būti susijęs su reakcijos į infuziją pasunkėjimu arba alerginėmis reakcijomis po antrosios infuzijos tolesnių kursų metu.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti MabThera tyrimų su visais autoimuniniu artritu sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Granulوماتozės su poliangitu (Wegener'io) (GPA) ir mikroskopinio poliangito (MPA) gydymo klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusiųjų remisijos indukcija

Į GPA/MPA Tyrimą 1, veikliuoju preparatu kontroliuotą, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, daugiacentrį, ne prastesnio poveikio nustatymo tyrimą buvo įtraukti iš viso 197 pacientai, kurie buvo 15 metų ir vyresni bei kurie sirgo sunkia, aktyvios eigos GPA (75 %) ir MPA (24 %).

Atsitiktiniu būdu santykiu 1:1 pacientai buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo skiriama arba per burną vartojamo ciklofosfamido (po 2 mg/kg kūno masės per parą) 3–6 mėnesius, arba MabThera (po 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozė) kartą per savaitę 4 savaites. Visiems ciklofosfamido grupės pacientams buvo skiriamas palaikomasis gydymas azatioprinu iki stebėjimo laikotarpio pabaigos. Abiejų grupių pacientams buvo skiriama intraveninio (IV) metilprednizolono pulsterapija po 1000 mg dozė per parą (arba ekvivalentiška kito gliukokortikoido dozė) 1–3 dienas, vėliau skiriant 1 mg/kg kūno svorio per parą per burną vartojamo prednizono dozė (buvo negalima viršyti 80 mg paros dozės). Prednizono dozė reikėjo mažinti ir nutraukti per 6 mėnesius nuo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo po 6 mėnesių pasiekta visiška ligos remisija, kuri apibrėžiama kaip 0 balų įvertinimas pagal Wegener'io granulomatozės Birmingham vaskulito aktyvumo vertinimo skalę (angl. *Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis* – BVAS/WG) ir neskiriamas gydymas gliukokortikoidais. Iš anksto nustatyta ne prastesnio gydymo poveikio riba buvo 20 %. Tyrimo duomenimis nustatytas ne prastesnis MabThera poveikis lyginant su ciklofosfamidu pagal visiškos ligos remisijos rodiklį po 6 mėnesių (žr. 19 lentelę).

Veiksmingumas nustatytas tiek pacientams, kuriems pirmą kartą nustatyta ligos diagnozė, tiek tiems pacientams, kuriems pasireiškė ligos atkrytis (žr. 20 lentelę).

19 lentelė Suaugusių pacientų, kuriems po 6 mėnesių pasiekta visiška remisija, dalis (ketintų gydyti pacientų grupė angl. *Intent-to-Treat Population)**

	MabThera (n = 99)	Ciklofosfamidą (n = 98)	Gydymo poveikio skirtumas (MabThera– Ciklofosfamidą)
Dažnis	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1% ^b PI (–3,2 %; 24,3 %) ^a
– PI = pasikliautinumo intervalas. – * Atsižvelgiant į blogiausią atvejį. ^a Ne prastesnis poveikis įrodytas, kadangi žemiausia riba (– 3,2 %) buvo didesnė nei iš anksto nustatytas ne prastesnio poveikio slenkstis (– 20 %). ^b 95,1 % pasikliautinumo ribos atspindi papildomą 0,001 alfa rodiklį vertinant tarpinę veiksmingumo analizę.			

20 lentelė Visiška remisija po 6 mėnesių pagal ligos būklę

	MabThera	Ciklofosfamid	Skirtumas (PI 95 %)
Visi pacientai	n = 99	n = 98	
Pirmą kartą diagnozuota liga	n = 48	n = 48	
Ligos atkrytis	n = 51	n = 50	
Visiška remisija			
Visi pacientai	63,6 %	53,1 %	10,6 % (–3,2; 24,3)
Pirmą kartą diagnozuota liga	60,4 %	64,6 %	– 4,2 % (– 23,6; 15,3)
Ligos atkrytis	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8; 43,6)

Pacientai, apie kuriuos trūksta duomenų, priskiriami blogiausiam atvejui.

Visiška remisija po 12 mėnesių ir 18 mėnesių

MabThera vartojusių grupėje 48 % pacientų nustatyta visiška remisija po 12 mėnesių, o 39 % pacientų nustatyta visiška remisija po 18 mėnesių. Ciklofosfamido vartojusių pacientų grupėje (vėliau visiškai remisijai palaikyti skiriant azatioprino), 39% pacientų nustatyta visiška remisija po 12 mėnesių, o 33% pacientų nustatyta visiška remisija po 18 mėnesių. Nuo 12-ojo mėnesio iki 18-ojo mėnesio, MabThera vartojusių grupėje pasireiškė 8 ligos atkryčiai, palyginus su stebėtais keturiais ligos atkryčiais ciklofosfamido vartojusių pacientų grupėje.

Laboratorinių tyrimų rodikliai

Remisijos indukcijos klinikinio tyrimo metu skiriant MabThera po 18 mėnesių iš viso 23 iš 99 (23 %) pacientų nustatyta ADA antikūnų. Nė vienam iš 99 MabThera vartojusių pacientų ADA antikūnų nebuvo rasta prieš tyrimo pradžią. Remisijos indukcijos klinikinio tyrimo metu nebuvo nustatyta neigiama ADA antikūnų susidarymo įtaka ar tokios įtakos tendencija MabThera saugumui ar veiksmingumui.

Suaugusiųjų remisijos palaikomas gydymas

Iš viso 117 pacientų (88 sirgę GPA, 24 sirgę MPA ir 5 sirgę tik inkstus apimančiu su ANCA susijusiu vaskulitu), kuriems buvo ligos remisija, atsitiktine tvarka buvo įtraukti į prospektyvinį, daugiacentrį, kontroliuojamąjį, atvirąjį tyrimą, ir jiems buvo paskirtas azatioprinas (59 pacientams) arba MabThera (58 pacientams). Į tyrimą įtraukti pacientai buvo 21 - 75 metų amžiaus, ir jiems buvo naujai diagnozuota arba recidyvuojanti liga; pacientams buvo pasiekta visiška remisija po gydymo gliukokortikoidais ir pulsterapijos ciklofosfamidu deriniu. Daugeliui pacientų diagnozės nustatymo metu arba vėlesnės ligos eigos metu buvo rasta ANCA antikūnų; ir jiems histologiškai buvo patvirtintas nekrotizuojantis smulkiųjų kraujagyslių vaskulitas su klinikiu GPA ar MPA arba tik inkstus apimančiu su ANCA susijusiu vaskulitu, arba abiejų fenotipu.

Remisijos indukcijai pasiekti skirtas gydymas buvo IV prednizonas, pasirinktas tyrėjo nuožiūra, vėliau kai kuriems pacientams skiriant pulsterapiją metilprednizolonu ir pulsterapiją ciklofosfamidu, kol per 4-6 mėnesius buvo pasiekta ligos remisija. Tuomet ir per ne daugiau kaip 1 mėnesio trukmės laikotarpį nuo paskutiniosios pulsterapijos ciklofosfamidu, pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirtas arba MabThera (dvi 500 mg IV infuzijos su dviejų savaitių pertrauka tarp jų (skiriant 1-ąją dieną ir 15-ąją dieną), o vėliau po 500 mg IV infuziją kas 6 mėnesius iš viso 18 mėnesių trukmės gydymui), arba azatioprinas (skirtas per burną po 2 mg/kg kūno svorio per parą dozę 12 mėnesių, vėliau po 1,5 mg/kg per parą 6 mėnesius ir galiausiai po 1 mg/kg per parą 4 mėnesius

(gydymas buvo nutrauktas po šių 22 mėnesių)). Prednizono dozė buvo mažinama ir tuomet gydymas buvo tęstas skiriant nedidelę dozę (maždaug 5 mg per parą) bent 18 mėnesių po randomizacijos. Sprendimas dėl prednizono dozės mažinimo ir gydymo šiuo vaistiniu preparatu nutraukimo po 18-ojo mėnesio buvo priimamas tyrėjo nuožiūra.

Visų pacientų būklė buvo stebima iki 28-ojo mėnesio (atitinkamai dar 10 mėnesių arba 6 mėnesius po paskutiniosios MabThera infuzijos arba paskutiniosios azatioprino dozės vartojimo). Visiems pacientams, kuriems CD4+ T limfocitų kiekis buvo mažesnis kaip 250 kubiniame mililitre, buvo privaloma skirti profilaktinį gydymą nuo *Pneumocystis jirovecii* sukeltos pneumonijos.

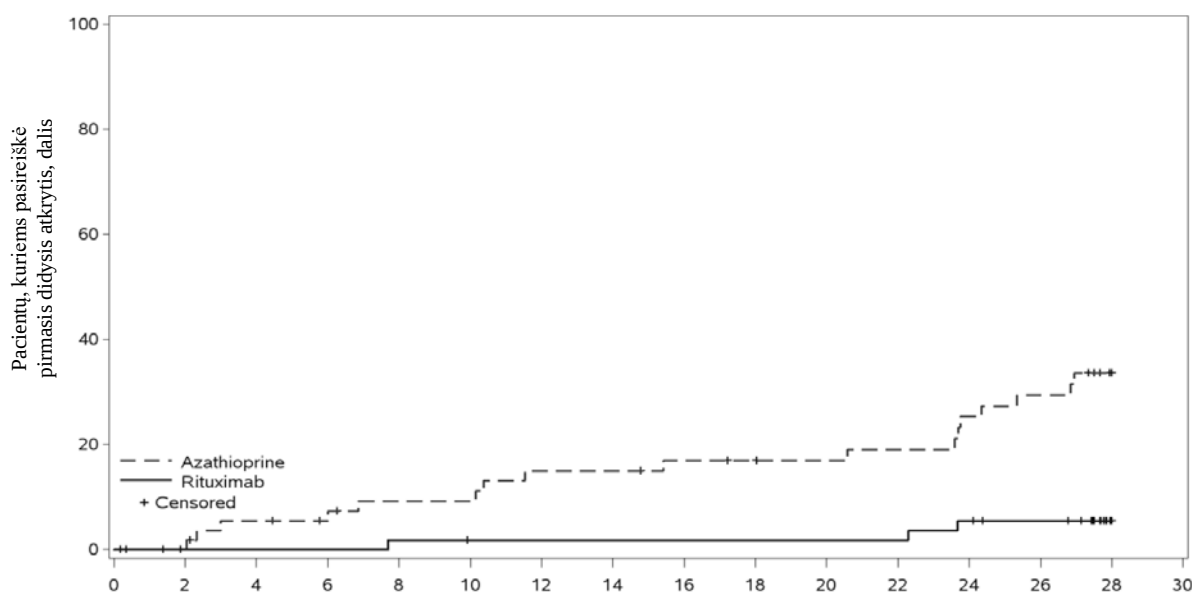
Pagrindinis vertinamosios baigties rodmuo buvo didžiojo atkryčio pasireiškimo dažnis 28-ąjį mėnesį.

Rezultatai

Per 28 mėnesius didysis atkrytis (apibrėžiamas kaip klinikinių ir (arba) laboratorinių vaskulito aktyvumo ([BVAS] > 0) požymių atsinaujinimas, dėl kurio gali pasireikšti organų nepakankamumas ar pažeida, arba kuris gali kelti pavojų gyvybei) pasireiškė 3 pacientams (5 %) MabThera vartojusiųjų grupėje ir 17 pacientų (29 %) azatioprino vartojusiųjų grupėje ($p = 0,0007$). Mažųjų atkryčių (nekeliančių pavojaus gyvybei ir nesukeliančių didelės organų pažeidos) pasireiškė septyniems MabThera vartojusiems pacientams (12 %) ir aštuoniems pacientams azatioprino vartojusiųjų grupėje (14 %).

Kumuliacinės dažnio pasireiškimo kreivės rodo, kad laikas iki pirmojo didžiojo atkryčio pasireiškimo buvo ilgesnis MabThera vartojusiems pacientams, ir šis skirtumas prasidėjo nuo 2-ojo mėnesio bei tęsėsi iki pat 28-ojo mėnesio (3 pav.).

3 pav. Pirmojo didžiojo atkryčio kumuliacinis pasireiškimo dažnis tyrimo laikotarpiu



Pacientų, kuriems pasireiškė didysis atkrytis, skaičius																
Azatioprinas	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17	
Rituksimabas	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	
Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius																
Azatioprinas	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0	
Rituksimabas	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0	

Pastaba: pacientų duomenys buvo atmetami, jeigu iki 28-ojo mėnesio jiems nepasireiškė atkrytis.

Laboratorinių tyrimų rodikliai

Palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo duomenimis, iš viso 6 iš 34 (18 %) MabThera vartojusių pacientų buvo nustatyta ADA antikūnų. Palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo metu nebuvo nustatyta neigiamą ADA antikūnų susidarymo įtaka ar tokios įtakos tendencija MabThera saugumui ar veiksmingumui.

Vaikų populiacija

Klinikinis tyrimas WA25615 (PePRS) buvo daugiacentris, atvirasis, vienos šakos, nekontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 25 vaikai (nuo ≥ 2 iki < 18 metų), sergantys sunkiu, aktyvios eigos GPA ar MPA. Tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 14 metų (svyravo nuo 6 iki 17 metų), o dauguma pacientų (20 iš 25 [80 %]) buvo moteriškosios lyties. Iš viso 19 pacientų (76 %) tyrimo pradžioje buvo nustatytas GPA, o 6 pacientams (24 %) – MPA. Aštuoniolikai pacientų (72 %) įtraukimo į tyrimą metu buvo naujai diagnozuota liga (13 pacientų – GPA, o 5 pacientams – MPA), o 7 pacientams buvo nustatyta recidyvavusi liga (6 pacientams – GPA ir 1 pacientui – MPA).

Tyrimo planą sudarė pradinė 6 mėnesių trukmės remisijos indukcijos fazė ir mažiausiai 18 mėnesių trukmės stebėjimo fazė, o iš viso tyrimas truko iki 54 mėnesių (4,5 metų). Prieš pirmąją MabThera infuziją pacientai turėjo gauti mažiausiai 3 infuzijas į veną metilprednizolono (30 mg/kg per parą dozė, neviršijant 1 g paros dozės). Jeigu kliniškai indikuotina, buvo galima skirti papildomas (iki trijų) infuzijas į veną metilprednizolono paros dozės. Remisijos indukcijos schemą sudarė keturios kartą per savaitę skiriamos MabThera infuzijos į veną po 375 mg/m² KPP 1, 8, 15 ir 22 tyrimo dienomis kartu su geriamuoju prednizolonu arba prednizonu po 1 mg/kg per parą (neviršijant 60 mg paros dozės), vėliau laipsniškai iki 6-ojo mėnesio mažinant iki mažiausios 0,2 mg/kg dozės per parą (neviršijant 10 mg paros dozės). Po remisijos indukcijos fazės pacientai, tyrėjo nuožiūra, galėjo gauti tolesnes MabThera infuzijas 6-ąjį mėnesį arba vėliau, siekiant palaikyti remisiją pagal Pediatriinę vaskulito aktyvumo skalę (angl. *Pediatric Vasculitis Activity Score; PVAS*) ir kontroliuoti ligos aktyvumą (įskaitant progresuojančią ligą ar paūmėjimą) arba pasiekti pirmąją remisiją.

Visi 25 pacientai baigė visas keturias kartą per savaitę atliekamas infuzijas į veną 6 mėnesių trukmės remisijos indukcijos fazėje. Iš viso 24 iš 25 pacientų buvo stebimi ne mažiau kaip 18 mėnesių.

Šio tyrimo tikslai buvo įvertinti MabThera saugumą, farmakokinetinius rodiklius ir veiksmingumą vaikams, sergantiems GPA ir MPA (nuo ≥ 2 iki < 18 metų). Tyrimo veiksmingumo tikslai buvo žvalgomieji ir iš esmės buvo įvertinti naudojant PVAS skalę (žr. 21 lentelę).

Kumuliacinė gliukokortikoidų dozė (į veną ir per burną) iki 6-ojo mėnesio

Dvidešimt keturi iš 25 pacientų (96 %) tyrimo WA25615 metu geriamojo gliukokortikoido dozė laipsniškai sumažino iki 0,2 mg/kg per parą (arba iki ne didesnės kaip 10 mg per parą, atsižvelgiant į tai, kuri buvo mažesnė) iki 6-ojo mėnesio, laikantis pagal protokolą apibrėžtos geriamųjų gliukokortikoidų mažinimo schemos.

Vidutinis bendrojo geriamojo gliukokortikoido vartojimo sumažėjimas pastebėtas nuo 1-osios savaitės (mediana = 45 mg prednizono ekvivalento dozės [interkvartinių intervalas (IQR): 35–60]) iki 6-ojo mėnesio (mediana = 7,5 mg [IQR: 4–10]), o tolia dozė vėliau buvo palaikoma iki 12-ojo mėnesio (mediana = 5 mg [IQR: 2–10]) ir 18-ojo mėnesio (mediana = 5 mg [IQR: 1–5]).

Tolesnis gydymas

Per visą tyrimo laikotarpį pacientams buvo skirta nuo 4 iki 28 MabThera infuzijų (per iki 4,5 metų [53,8 mėn.] trukmės laikotarpį). Tyrėjo nuožiūra maždaug kas 6 mėnesius pacientai vartojo iki 375 mg/m² x 4 MabThera dozės. Iš viso 17 iš 25 pacientų (68 %) buvo papildomai gydomi rituksimabu 6-ąjį mėnesį arba po to iki viso tyrimo pabaigos. 14 iš šių 17 pacientų papildomai buvo skirta rituksimabo nuo 6-ojo iki 18-ojo mėnesio.

21 lentelė: Klinikinio tyrimo WA25615 (PePRS) metu nustatytos remisijos pagal PVAS skalę duomenys po 1, 2, 4, 6, 12 ir 18 mėnesių

Tyrimo vizitai	Remisijos pagal PVAS atsaką pasiekusiųjų skaičius* (atsako dažnis [%])	95 % PI ^a
	N = 25	
1-asis mėnuo	0	0,0 %; 13,7 %
2-asis mėnuo	1 (4,0 %)	0,1%; 20,4 %
4-asis mėnuo	5 (20,0 %)	6,8%; 40,7 %
6-asis mėnuo	13 (52,0 %)	31,3%; 72,2 %
12-asis mėnuo	18 (72,0 %)	50,6%; 87,9 %
18-asis mėnuo	18 (72,0 %)	50,6%; 87,9 %
* PVAS skalės įvertinimas 0 balų ir pasiektas gliukokortikoidų dozės sumažėjimas iki 0,2 mg/kg per parą (arba iki 10 mg per parą, priklausomai nuo to, kuri dozė reikšmė mažesnė) būklės įvertinimo vizito metu. ^aVeiksmingumo rezultatai yra žvalgomieji, todėl šioms vertinamosioms baigtims nebuvo atlikti formalių statistinių skaičiavimų. Gydymas MabThera (po 375 mg/m² x 4 infuzijos), skirtos iki 6-ojo mėnesio, buvo identiškas gydymas visiems pacientams. Tolesnės gydymas po 6-ojo mėnesio buvo skiriamas tyrėjo nuožiūra.		

Laboratoriniai vertinimai

Iš viso 4 iš 25 pacientų (16 %) per visą tyrimo laikotarpį buvo nustatyta ADA antikūnų. Riboti duomenys rodo, kad nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių pacientams, kuriems nustatyta ADA, didėjimo tendencijos nepastebėta.

Vaikų GPA ir MPA klinikiniuose tyrimuose nebuvo nustatyta neigiama ADA antikūnų susidarymo įtaka ar tokios įtakos tendencija MabThera saugumui ar veiksmingumui.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti MabThera tyrimų su jaunesniais kaip 2 metų vaikais duomenis sunkaus, aktyvios eigos GPA ar MPA indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Paprastosios pūslinės gydymo klinikinis veiksmingumas ir saugumas

PV Tyrimas 1 (klinikinis tyrimas ML22196)

MabThera ir trumpalaikio, nedidelių gliukokortikoidų (prednizono) dozių vartojimo derinio veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki pūslinė (74 pacientams nustatyta paprastoji pūslinė [PP], o 16 pacientų nustatyta lakštinė pūslinė [*pemphigus foliaceus* – PF]), atsitiktinių imčių, atvirojo, kontroliuojamojo, daugiacentrio tyrimo metu. Pacientų amžius buvo tarp 19 ir 79 metų ir jiems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas nuo pūslinės. PP sirgusiųjų populiacijoje 5 pacientams (13 %), kuriems skirtas MabThera, ir 3 pacientams (8 %) įprastinį gydymą prednizonu vartojusiųjų grupėje nustatyta vidutinio sunkumo liga, tuo tarpu 33 pacientams (87 %), kuriems skirtas MabThera, ir 33 pacientams (92 %) įprastinį gydymą prednizonu vartojusiųjų grupėje buvo nustatyta sunki liga, atsižvelgiant į ligos sunkumo apibrėžimą remiantis *Harman* kriterijais.

Pacientai buvo stratifikuojami pagal pradinį ligos sunkumą (vidutinio sunkumo ar sunki) bei atsitiktine tvarka suskirstomi į grupes santykiu 1:1, ir jiems buvo paskirtas arba MabThera su nedidele prednizono doze, arba gydymas įprastine prednizono doze. Pacientams, atsitiktine tvarka priskirtiems MabThera vartojusiųjų grupei, 1-ąją tyrimo dieną buvo skiriama pradinė 1000 mg MabThera dozės intraveninė infuzija derinyje su 0,5 mg/kg per parą per burną vartojamo prednizono doze, kuri vėliau buvo laipsniškai mažinama ir vartojimas nutraukiamas per 3 mėnesius (jeigu buvo nustatyta vidutinio sunkumo liga) arba derinyje su 1 mg/kg per parą per burną vartojamo prednizono doze, kuri vėliau

buvo laipsniškai mažinama ir vartojimas nutraukiamas per 6 mėnesius (jeigu buvo nustatyta sunki liga). 15-ąją tyrimo dieną šiems pacientams buvo skiriama antroji 1000 mg dozės intraveninė infuzija. Palaikomajam gydymui buvo skiriamos 500 mg MabThera dozės infuzijos 12-ąją ir 18-ąją mėnesiais. Pacientams, atsitiktine tvarka priskirtiems gydymo įprastine prednizono doze grupei, buvo skiriama pradinė 1 mg/kg per parą per burną vartojamo prednizono dozė, kuri vėliau buvo laipsniškai mažinama ir vartojimas nutraukiamas per 12 mėnesių (jeigu buvo nustatyta vidutinio sunkumo liga) arba 1,5 mg/kg per parą per burną vartojamo prednizono dozė, kuri vėliau buvo laipsniškai mažinama ir vartojimas nutraukiamas per 18 mėnesių (jeigu buvo nustatyta sunki liga). MabThera vartojusiųjų grupės pacientams, kuriems pasireikšdavo ligos atkrytis, galėjo būti skiriama papildoma MabThera 1000 mg dozės infuzija, kartu atnaujinant prednizono vartojimą ar didinant jo dozę. Palaikomajam gydymui ar atkryčiui gydyti skirtos infuzijos buvo suleidžiamos ne anksčiau kaip praėjus 16 savaičių nuo ankstesniosios infuzijos.

Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo visiška ligos remisija (visiška epitelizacija ir naujų ar ankstesnių pažaidų nebuvimas) 24-ąją mėnesį, kai du mėnesius ar ilgiau pacientas nevartojo prednizono (VRoff ≥ 2 mėnesius).

PV Tyrimo 1 rezultatai

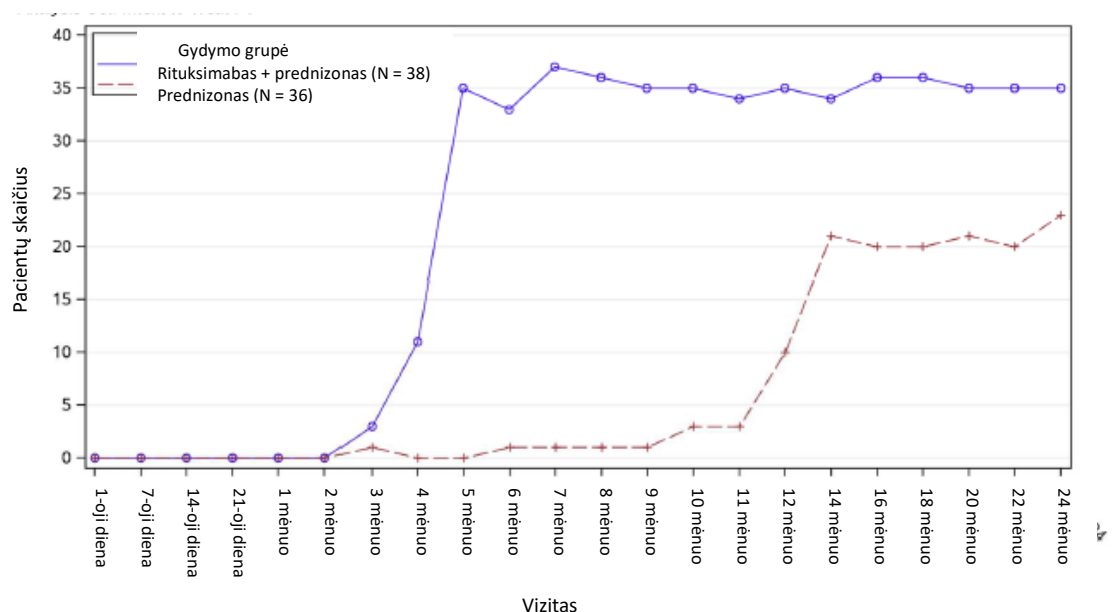
Tyrimo metu buvo nustatyti statistiškai reikšmingi rezultatai, palankūs MabThera ir nedidelę prednizono dozę vartojusiems pacientams, lyginant su įprastine prednizono dozę vartojusiųjų grupe, pasiekiant VRoff ≥ 2 mėnesių rodmenį po 24 mėnesių PP populiacijoje (žr. 22 lentelę).

22 lentelė. PP sirgusių pacientų procentinė dalis, kuriems 24-ąją mėnesį pasiekta visiška remisija ir kuriems du mėnesius ar ilgiau nereikėjo skirti kortikosteroidų (Intent-to-Treat populiacija – PP)

	Rituksimabas + Prednizonas N = 38	Prednizonas N = 36	p reikšmė ^a	95% PI ^b
Pacientų, kuriems pasiektas atsakas, skaičius (atsako dažnis [%])	34 (89,5 %)	10 (27,8 %)	< 0,0001	61,7 % (38,4; 76,5)
^a p reikšmė nustatyta atlikus <i>Fisher</i> tikslųjį testą su p vidurkio korekcija.				
^b 95 % pasikliautinis intervalas yra koreguotasis <i>Newcombe</i> intervalas.				

Lyginant gydymą rituksimabu kartu su mažesne prednizolono doze (10 mg prednizolono ar mažiau per dieną) arba visai jo neskiriant, su standartine doze prednizolono 24 mėnesių MabThera vartojusiųjų pacientų gydymo laikotarpyje rodo nedidelį steroidų efektą (4 pav.).

4 pav. Pacientų, kurie nevartojo arba vartojo minimaliai kortikosteroidus (≤ 10 mg/per dieną) skaičius



Retreospektyviniai laboratorinių tyrimų rodikliai

Per 18 mėnesių iš viso 19 iš 34 (56 %) MabThera vartojusių ir PP sirgusių pacientų buvo nustatyta ADA antikūnų. PP sirgusių pacientų ir gydytų MabThera ADA antikūnų formavimosi klinikinė reikšmė yra neaiški.

PV Tyrimas 2 (klinikinis tyrimas WA29330)

Atsitiktinių imčių, abipusiai užslaptinto, dvigubai koduoto, veikliu palyginamuoju preparatu kontroliuoto, daugiacentrio klinikinio tyrimo metu MabThera veiksmingumas ir saugumas, palyginus juos su mikofenolato mofetilu (MMF), buvo įvertinti su pacientais, sirgusiais vidutinio sunkumo ar sunkia PP, kurie prieš pradedant tyrimą vartojo 60 – 120 mg per parą geriamojo prednizolono ar jo ekvivalento (1,0 – 1,5 mg/kg/per parą) dozę, kuri iki 1-osios klinikinio tyrimo dienos buvo sumažinta iki 60 mg arba 80 mg paros dozės. Pacientams per pastaruosius 24 mėnesius buvo patvirtinta PP diagnozė, turinti vidutinio sunkumo ar sunkios ligos požymių (tai buvo apibrėžta kaip bendrojo pūslinės ligos ploto indekso PDAI (angl. *Pemphigus Disease Area Index*) aktyvumo įvertinimas yra daugiau arba lygus 15 balų).

Šimtas trisdešimt penkiems pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas gydymas arba MabThera 1000 mg doze 1-ąją dieną, 15-ąją dieną, 24-ąją savaitę ir 26-ąją savaitę, arba geriamojo MMF 2 g per parą doze 52 savaites kartu su 60 mg arba 80 mg geriamojo prednizono doze, turint tikslą iki 24-osios savaitės prednizono dozę sumažinti iki 0 mg per parą.

Pagrindinė šio klinikinio tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo 52-ąją savaitę įvertinti MabThera veiksmingumą, palyginus su MMF, pasiekiant tvarią visišką remisiją, kuri buvo apibrėžta kaip pažaidų gijimas, nesant naujų aktyvių pažaidų (t.y., PDAI aktyvumo balas yra 0) skiriant 0 mg dozę per dieną prednizono ar jo ekvivalento ir palaikant šį atsaką mažiausiai 16 savaičių iš eilės per 52 savaičių trukmės gydymo laikotarpį.

PV Tyrimo 2 rezultatai

Šis klinikinis tyrimas įrodė MabThera pranašumą prieš MMF juos derinant su palaipsniui mažinamos dozės geriamųjų kortikosteroidų kursu, norint PP sergantiems pacientams pasiekti 16 savaičių trukmės visišką remisiją be kortikosteroidų vartojimo (angl. *CROff*) 52-ąją savaitę (23 lentelė). Daugumai MITT populiacijos pacientų (74 %) tai buvo naujai nustatyta diagnozė, o 26 % pacientų liga jau buvo nustatyta anksčiau (ligos trukmė 6 mėnesiai ir daugiau, jie prieš tai jau buvo gydyti nuo PP).

23 lentelė. PP sirgusių pacientų procentinė dalis, kuriems 52-ąją savaitę buvo pasiekta 16 savaičių trukmės ar ilgesnė visiška tvari remisija neskiriant kortikosteroidų (modifikuota *Intent-to-Treat* populiacija)

	MabThera (N = 62)	MMF (N = 63)	Skirtumas (95 % PI)	p-reikšmė
Atsaką pasiekusių pacientų skaičius (atsako dažnis (%))	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %; 45,15 %)	< 0,0001
Naujai diagnozuoti pacientai	19 (39.6 %)	4 (9,1 %)		
Pacientai su nustatyta liga	6 (42.9 %)	2 (10,5 %)		

MMF = mikofenolato mofetilis; PI = pasikliautinis intervalas;

Naujai diagnozuoti pacientai = ligos trukmė <6 mėnesiai arba ankstesnis gydymas nuo PP nebuvo skirtas.

Pacientai, kuriems nustatyta liga = ligos trukmė ≥ 6 mėnesiai ir kurie prieš tai buvo gydyti nuo PP.

p – reikšmė nustatyta naudojant Cochran-Mantel-Haenszel testą.

Visų antrinių rodmenų (įskaitant sukaupiąją geriamojo kortikosteroido dozę, bendrą ligos paūmėjimų skaičių ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pokyčius, matuojant dermatologiniu gyvenimo kokybės indeksu) analizė įrodė MabThera statistiškai reikšmingus rezultatus, lyginant su MMF. Antrinių vertinamųjų baigčių tikrinimas buvo kontroliuotas dėl daugialypiškumo.

Ekspozicija gliukokortikoidais

MabThera gydytų pacientų grupėje geriamųjų kortikosteroidų sukauptoji dozė buvo reikšmingai mažesnė. 52-ąją savaitę sukauptosios prednizono dozės mediana (min, max) gydymo MabThera grupėje buvo 2775 mg (450; 22180), lyginant su 4005 mg (900; 19920) gydymo MMF grupėje (p = 0,0005).

Ligos paūmėjimas

Bendrasis MabThera gydytų pacientų ligos paūmėjimų skaičius buvo reikšmingai mažesnis už gydytų MMF (6, lyginant su 44; p < 0,0001); be to, buvo mažiau pacientų, kuriems pasireiškė bent vienas ligos paūmėjimas (8,1 %, lyginant su 41,3 %).

Laboratoriniai vertinimai

Iki 52-osios savaitės iš viso 20 iš 63 (31,7 %) MabThera gydytų PP sirgusių pacientų ADA rodmuo buvo teigiamas (19 pacientų ADA atsirado dėl skirto gydymo, o 1 pacientui gydymas padidino ADA kiekį). PV Tyrimo 2 metu akivaizdaus neigiamo ADA buvimo poveikio saugumui ar veiksmingumui nenustatyta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Suaugusiųjų ne Hodžkino limfoma

Atlikta 298 NHL sergančių pacientų, gydytų viena ar daugeliu vien MabThera arba su CHOP terapija derinamo MabThera infuzijų (MabThera dozės buvo nuo 100 iki 500 mg/m²), populiacinės farmakokinetikos analizė. Tipinės populiacinės nespecifinio klirenso (CL₁), specifinio klirenso (CL₂), greičiausiai priklausančio nuo B ląstelių ar naviko apimties, ir pasiskirstymo tūrio centriniame baseine (V₁) vertės buvo atitinkamai 0,14 litro per parą, 0,59 litro per parą ir 2,7 litro. Apskaičiuotasis vidutinis galutinis rituksimabo pusinės eliminacijos laikas buvo 22 dienos (nuo 6,1 iki 52 dienų). Pagal 161 paciento, kuriam kas savaitę į veną buvo sulašintos keturios vaisto dozės po 375 mg/m², tyrimo rezultatus, pradinis CD19 teigiamų ląstelių skaičius ir galimas išmatuoti naviko pažeidimo dydis turėjo įtakos kai kuriems MabThera CL₂ svyravimams. Pacientams, kuriems CD19 teigiamų ląstelių skaičius arba navikinis pažeidimas buvo didesnis, CL₂ taip pat buvo didesnis. Tačiau atlikus korekciją pagal CD19 teigiamų ląstelių skaičių ir navikinio pažeidimo dydį, individualūs CL₂ svyravimai išliko dideli. V₁ svyravimai priklausė nuo kūno paviršiaus ploto (KPP) ir gydymo pagal CHOP schemą.

V₁ svyravimai (27,1 % ir 19,0 %), priklausę atitinkamai nuo KPP svyravimų (nuo 1,53 iki 2,32 m²) ir kartu taikomo gydymo pagal CHOP schemą, buvo palyginti maži. Amžius, lytis ir pajėgumo pagal PSO būklė MabThera farmakokinetikai įtakos neturėjo. Ši analizė rodo, kad MabThera dozės koregavimas atsižvelgiant į tirtus rodiklius, matyt, farmakokinetikos svyravimų reikšmingai nesumažintų.

Du šimtai trims NHL sergantiems pacientams, iki tol negydytiems MabThera, 4 kartus kas savaitę į veną buvo infuzuojama šio vaisto po 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto. Po ketvirtosios infuzijos vidutinė C_{max} buvo 486 mikrogramai/ml (nuo 77,5 iki 996,6 mikrogramų/ml). Praėjus 3 – 6 mėnesiams po paskutinio gydymo pabaigos MabThera koncentraciją pacientų kraujo serume dar buvo įmanoma išmatuoti.

Trisdešimt septyniems pacientams, sergantiems NHL, 8 kartus kas savaitę į veną buvo infuzuojama MabThera po 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto. Po kiekvienos infuzijos vidutinė C_{max} nuosekliai didėjo: po pirmosios infuzijos vidutinė C_{max} buvo 243 mikrogramai/ml (svyravimai – nuo 16 iki 582 mikrogramų/ml), o po aštuntosios infuzijos – 550 mikrogramų/ml (svyravimai – nuo 171 iki 1177 mikrogramų/ml).

MabThera, vartojamo šešiomis infuzijomis po 375 mg/m² kartu su šešiais CHOP chemoterapijos ciklais, farmakokinetikos profilis buvo panašus, kaip vartojant jį vieną.

Vaikų DDBLL/BL/ŪBLL/BPL

Klinikinio tyrimo, į kurį buvo įtraukti DDBLL/BL/ŪBLL/BPL sergantys vaikai, metu FK rodmenys buvo ištirti 35 pacientų pogrupyje, kurių amžius buvo 3 metai ir daugiau. Nustatyta, kad FK rodmenys buvo panašūs abeiose amžiaus grupėse (nuo ≥ 3 iki < 12 metų, lyginant su nuo ≥ 12 iki < 18 metų). Po dviejų 375 mg/m² MabThera dozių infuzijų į veną kiekvieno iš dviejų indukcijos kursų (1-ojo ir 2-ojo ciklą) metu ir vėliau skirtų po vieną 375 mg/m² MabThera dozės infuzijų į veną kiekvieno iš konsolidacijos kursų (3-iojo ir 4-ojo ciklą) metu maksimali vaistinio preparato koncentracija buvo didžiausia po ketvirtosios infuzijos (2-ojo ciklo), kai rodmenis geometrinis vidurkis buvo 347 mkg/ml, o vėlesniais laikotarpiais maksimalios koncentracijos geometriniai vidurkiai buvo mažesni (po 4-ojo ciklo: 247 mkg/ml). Skiriant tokią dozavimo schemą buvo išlaikytos mažiausiosios vaistinio preparato koncentracijos (geometriniai vidurkiai: 41,8 mkg/ml (prieš 2-ojo ciklo dozės skyrimą, po 1-ojo ciklo), 67,7 mkg/ml (prieš 3-iojo ciklo dozės skyrimą, po 2-ojo ciklo) ir 58,5 mkg/ml (prieš 4-ojo ciklo dozės skyrimą, po 3-iojo ciklo)). Pusinės eliminacijos laiko mediana 3 metų ir vyresniems vaikams buvo 26 dienos.

MabThera FK rodmenų charakteristikos, nustatytos DDBLL/BL/ŪBLL/BPL sergantiems vaikams, buvo panašios į stebėtąsias suaugusiems NHL sergantiems pacientams.

Farmakokinetikos duomenų nuo ≥ 6 mėnesių iki < 3 metų amžiaus pacientų grupėje nėra, tačiau populiacijos FK duomenų apskaičiavimas pagrindžia panašią sisteminę ekspoziciją (AUC, C_{trough} rodmenis) šioje amžiaus grupėje, lyginant su 3 metų ir vyresnių pacientų populiacija (24 lentelė). Mažesnis pradinis naviko dydis yra susijęs su didesne ekspozicija dėl mažesnio klirenso, priklausančio nuo laiko, tačiau sisteminė ekspozicija, atsižvelgiant į skirtingų naviko dydžių įtaką, išliko tokios pat ekspozicijos ribose, kuri buvo efektyvi ir turinti priimtina saugumo pobūdį.

24 lentelė. Numanomi rituksimabo FK rodikliai vaikų, sergančių DDBLL/BL/ŪBLL/BPL, organizme

Amžiaus grupė	≥ 6 mėn iki < 3 metų	≥ 3 iki < 12 metų	≥ 12 iki < 18 metų
C _{trough} (mkg/ml)	47,5 (0,01 - 179)	51,4 (0,00 - 182)	44,1 (0,00 - 149)
AUC _{1-4 ciklai} (mkg* parą / ml)	13501 (278 - 31070)	11609 (135 - 31157)	11467 (110 - 27066)

Rezultatai yra pateikti kaip medianos (min – maks) reikšmės; C_{trough} yra nustatytas prieš 4-jo ciklo dozę.

Lėtinė limfocitinė leukemija

LLL sergantiems pacientams MabThera buvo infuzuojama į veną pirmojo ciklo metu po 375 mg/m², vėliau kiekvieno ciklo metu dozė didinta iki 500 mg/m²; suvartotos 5 dozės derinant su fludarabinu ir ciklofosfamidu. Po penktosios 500 mg/m² infuzijos vidutinė C_{max} (N = 15) buvo 408 mikrogramai/ml (97 – 764 mikrogramai/ml), o vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas – 32 dienos (14 – 62 dienos).

Reumatoidinis artritas

Po dviejų MabThera 1000 mg infuzijų į veną kas dvi savaites vidutinis galutinės pusinės eliminacijos laikas buvo 20,8 dienos (nuo 8,58 iki 35,9 dienos), vidutinis bendrasis klirensas – 0,23 l per parą (nuo 0,091 iki 0,67 l per parą), o vidutinis pastoviosios stadijos pasiskirstymo tūris – 4,6 l (nuo 1,7 iki 7,51 l). Tų pačių rodmenų populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys buvo panašūs: vidutinis sisteminis klirensas – 0,26 l per parą, o pusinės eliminacijos laikas – 20,4 dienos. Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, svarbiausi rodikliai, lėmę farmakokinetikos parametrų skirtumą tarp atskirų asmenų, buvo kūno paviršiaus plotas (KPP) ir lytis. Pakoregavus pagal KPP, vyrų buvo didesnis pasiskirstymo tūris ir greitesnis klirensas, palyginti su moterimis. Laikoma, kad su lytimi susiję farmakokinetikos skirtumai nėra kliniškai svarbūs ir dozės koreguoti nereikia. Pacientų, kurių kepenų ar inkstų veikla sutrikusi, farmakokinetikos duomenų nėra.

Atliekant keturis tyrimus analizuota rituksimabo farmakokinetika po dviejų 500 mg ir 1000 mg vaisto dozių, suleistų į veną 1–ąją ir 15–ąją dieną. Visų šių tyrimų duomenimis, rituksimabo farmakokinetika priklausė nuo vaisto dozės ir nedidelėse šių dozių ribose buvo proporcingos dozei. Vidutinė rituksimabo C_{max} serume po pirmosios 2 x 500 mg infuzijos buvo nuo 157 iki 171 mkg/ml, o po pirmosios 2 x 1000 mg infuzijos – nuo 298 iki 341 mkg/ml. Po antrosios 2 x 500 mg infuzijos vidutinė C_{max} svyravo nuo 183 iki 198 mkg/ml, o po 2 x 1000 mg infuzijos – nuo 355 iki 404 mkg/ml. Vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas po 2 x 500 mg dozės svyravo nuo 15 iki 16 dienų, o po 2 x 1000 mg dozės – nuo 17 iki 21 dienos. Vidutinis C_{max} po antrosios infuzijos buvo nuo 16 iki 19 % didesnis už rodiklius po pirmosios abiejų dozių infuzijos.

Rituksimabo farmakokinetika tirta po dviejų 500 mg ir 1000 mg į veną vartojamų dozių antrojo, kartotinio gydymo kurso metu. Vidutinė rituksimabo C_{max} serume po pirmosios 2 x 500 mg dozės svyravo nuo 170 iki 175 mkg/ml, o po pirmosios 2 x 1000 mg dozės – nuo 317 iki 370 mkg/ml. Po antrosios 2 x 500 mg infuzijos vidutinė C_{max} buvo 207 mkg/ml, o po 2 x 1000 mg dozės – nuo 377 iki 386 mkg/ml. Vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas po antrosios antrojo kurso 2 x 500 mg infuzijos buvo 19 dienų, o po 2 x 1000 mg – nuo 21 iki 22 dienų. Dviejų rituksimabo gydymo kursų farmakokinetiniai parametrai buvo panašūs.

Asmenų, kuriems pasireiškė neadekvatus anti–NNF atsakas, farmakokinetikos (FK) parametrai po tokių pačių dozių (2 x 1000 mg į veną dviejų savaičių intervalu) buvo panašūs: vidutinė maksimali koncentracija serume – 369 mikrogramai/ml, o vidutinis galutinės pusinės eliminacijos laikas – 19,2 dienos.

Granulimatozė su poliangitu (GPA) ir mikroskopinis poliangitas (MPA)

Suaugusiųjų poluliacija

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, gautais ištyrus 97 pacientus, kurie sirgo granulimatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu bei kurie vartojo 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto MabThera dozę kartą per savaitę (iš viso keturias dozes), nustatyta, kad apytikslė galutinio pusinės eliminacijos laiko mediana buvo 23 paros (svyravo nuo 9 parų iki 49 parų). Vidutinis rituksimabo klirensas ir pasiskirstymo tūris buvo atitinkamai 0,313 l per parą (svyravo nuo 0,116 litro iki 0,726 litro per parą) ir 4,50 litro (svyravo nuo 2,25 litro iki 7,39 litro). Didžiausia koncentracija per pirmąsias 180 dienų (C_{max}), mažiausia koncentracija 180-ąją dieną (C₁₈₀) ir kumuliacinis plotas po kreivę per 180 dienų (AUC₁₈₀) buvo atitinkamai (mediana [diapazonas]) 372,6 (252,3 - 533,5) mkg/ml, 2,1 (0-29,3) µg/ml ir 10 302 (3 653 - 21 874) mkg/ml*parą. Šiems suaugusiems

pacientams, sergantiems GPA ir MPA, rituksimabo farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs į reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams nustatytus rodiklius.

Vaikų populiacija

Remiantis 25 vaikų (6 – 17 metų), sirgusių GPA ir MPA, populiacijos farmakokinetikos duomenų analize, skiriant 375 mg/m² MabThera dozės infuzijas vieną kartą per savaitę (iš viso keturias dozes), apskaičiuotas vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 22 dienos (diapazonas nuo 11 iki 42 dienų). Vidutinis rituksimabo klirensas ir pasiskirstymo tūris buvo atitinkamai 0,221 l per parą (diapazonas nuo 0,996 iki 0,381 l per parą) ir 2,27 l (diapazonas nuo 1,43 iki 3,17 l). Didžiausia koncentracija per pirmąsias 180 dienų (C_{max}), mažiausia koncentracija 180-ąją dieną (C₁₈₀) ir kumuliacinis plotas po kreive per 180 dienų (AUC₁₈₀) buvo atitinkamai (mediana [diapazonas]) 382,8 (270,6-513,6) mkg/ml, 0,9 (0-17,7) mkg/ml ir 9 787 (4 838-20 446) mkg/ml*parą. Vaikams, sergantiems GPA ar MPA, nustatyti rituksimabo FK rodikliai buvo panašūs į suaugusiųjų, sergančių GPA ar MPA, FK rodmenis, atsižvelgiant į KPP įtaką klirenso ir pasiskirstymo tūrio rodmenims.

Paprastoji pūsline

PP sirgusių suaugusiųjų, vartojusių MabThera 1000 mg dozę 1-ąją, 15-ąją, 168-ąją ir 182-ąją dienomis, populiacijos FK duomenys yra apibendrinti 25 lentelėje.

25 lentelė. PV Tyrimas 2 nustatyti PP sergančių suaugusiųjų populiacijos FK duomenys

Parametras	Infuzijos ciklas	
	1-asis ciklas (1000 mg dozė) 1-oji diena ir 15-oji diena N = 67	2-asis ciklas (1000 mg dozė) 168-oji diena ir 182-oji diena N = 67
Galutinis pusinio gyvavimo laikas (dienomis) Mediana (Ribos)	21,0 (9,3 – 36,2)	26,5 (16,4 – 42,8)
Klirensas (l / per parą) Vidurikis (Ribos)	391 (159 - 1510)	247 (128 - 454)
Centrinis pasiskirstymo tūris (litrai) Vidurkis (Ribos)	3,52 (2,48 – 5,22)	3,52 (2,48 – 5,22)

Po pirmųjų dviejų rituksimabo dozių (1-ąją ir 15-ąją dienomis, atitinkančiomis 1-ąjį ciklą) skyrimo rituksimabo FK parametrai PP sirgusių pacientų organizme buvo panašūs į pacientų, sirgusių GPA / MPA ar RA. Po paskutinių dviejų dozių (168-ąją ir 182-ąją dienomis, atitinkančiomis 2-ąjį ciklą) rituksimabo klirensas sumažėjo, o centrinis pasiskirstymo tūris nepakito.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Rituksimabas labai specifiškas B ląstelių CD20 antigenui. Toksiškumo *cynomolgus* beždžionėms tyrimo duomenimis, kitokio poveikio nepastebėta, išskyrus tą farmakologinį poveikį, kurio tikėtasi, – B ląstelių skaičiaus sumažėjimą periferiniame kraujyje ir limfiniame audinyje.

Atlikta toksinio poveikio *cynomolgus* beždžionių raidai tyrimų, skiriant iki 100 mg/kg kūno svorio dozes (vaistinio preparato skirta 20–50 nėštumo dienomis); jokio rituksimabo toksinio poveikio vaisiams nenustatyta. Tačiau pastebėtas nuo dozės priklausomas farmakologinis B ląstelių skaičiaus sumažėjimas vaisių limfoidiniuose organuose, kuris išliko po gimimo; kartu buvo sumažėjusi naujagimių gyvūnų IgG koncentracija. Šių gyvūnų B ląstelių skaičius sunormalėjo per 6 mėnesius po gimimo ir netrikdė reakcijos į imunizaciją.

Įprastų tyrimų mutageniniam poveikiui įvertinti neatlikta, kadangi tokie tyrimai šiai molekulei nėra aktualūs. Ilgalaikių gyvūnų tyrimų siekiant nustatyti, ar rituksimabas pasižymi kancerogeniškumu, neatlikta.

Specifinių tyrimų, siekiant nustatyti rituksimabo poveikį vaisingumui, neatlikta. Apskritai, su *cynomolgus* beždžionėmis atliktų toksinio poveikio tyrimų metu, žalingo poveikio patinų ar patelių reprodukcijos organams nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas (E331)

Polisorbatas 80 (E433)

Natrio chloridas

Natrio hidroksidas (pH koreguoti) (E524)

Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti) (E507)

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

MabThera nesuderinamumo su polivinilchlorido ar polietileno maišeliais arba infuzijos sistemomis nepastebėta.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono

3 metai

Praskiesto vaistinio preparato

- Aseptinėmis sąlygomis praskiesto natrio chlorido tirpalu

MabThera infuzinis tirpalas, paruoštas skiedžiant 0,9 % natrio chlorido tirpalu, išlieka fiziškai ir chemiškai stabilus 30 dienų laikant 2 °C–8 °C temperatūroje ir papildomai dar 24 valandas laikant ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

- Aseptinėmis sąlygomis praskiesto D-gliukozės tirpalu

MabThera infuzinis tirpalas, paruoštas skiedžiant 5 % D-gliukozės tirpalu, išlieka fiziškai ir chemiškai stabilus 24 valandas laikant 2 °C–8 °C temperatūroje ir papildomai dar 12 valandų laikant kambario temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštas infuzinis tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant. Jeigu jis iš karto nesuvartojamas, už paruošto tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas; 2 °C–8 °C temperatūroje paprastai turėtų būti laikoma ne ilgiau kaip 24 valandas, jei skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

MabThera 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Bespalvis I tipo borosilikato stiklo flakonas, užkimštas aliuminio plomba apjuostu fluoro dervos guminiu kamščiu su nuplėšiamu raudonu plastiko dangteliu, kuriame yra 100 mg rituksimabo 10 ml tirpalo.

Pakuotėje – 2 flakonai.

MabThera 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Bespalvis I tipo borosilikato stiklo flakonas, užkimštas aliuminio plomba apjuostu fluoro dervos guminiu kamščiu su nuplėšiamu pilku plastiko dangteliu, kuriame yra 500 mg rituksimabo 50 ml tirpalo.

Pakuotėje – 1 flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

MabThera yra steriliuose nepirogeniniuose vienkartinio vartojimo flakonuose be konservanto.

MabThera paruošimui naudokite sterilią adatą ir švirkštą. Aseptinėmis sąlygomis įtraukite reikiamą MabThera kiekį į infuzijos maišelį, kuriame yra sterilaus nepirogeniško natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo arba 5 % vandeninio D gliukozės tirpalo; praskiesto rituksimabo koncentracija turi būti 1–4 mg/ml. Tirpalui sumaišyti atsargiai (kad neputotų) apverskite maišelį. Būtina imtis priemonių, kad tirpalas liktų sterilus. Kadangi tirpale nėra antimikrobinio konservanto ar bakteriostatinių medžiagų, reikia laikytis aseptikos. Parenteraliai vartoti paruoštą vaistinį preparatą reikia apžiūrėti, ar nėra nuosėdų, ar nepakitusi jo spalva.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

MabThera 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui

EU/1/98/067/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. birželio 2 d.

Paskutinio perregistravimo data 2008 m. gegužės 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

MabThera 1 400 mg tirpalas poodinei injekcijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml yra 120 mg rituksimabo.

Kiekviename flakone yra 1 400 mg/11,7 ml rituksimabo.

Rituksimabas yra genų inžinerijos būdu pagamintas chimerinis pelės ir žmogaus monokloninių antikūnų preparatas; tai – glikozilintas imunoglobulinas, kurį sudaro žmogaus IgG1 pastoviųjų sričių ir pelės lengvųjų bei sunkiųjų grandinių kintamųjų sričių sekos. Antikūnai gaminami žinduolių (kininių žiurkėnų kiaušidžių) ląstelių suspensijos kultūroje ir gryninami afininės bei jonų mainų chromatografijos metodais, įtraukiant specifinį virusų inaktyvinimą ir šalinimą.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus ar opalinis, bespalvis ar gelsvas skystis, kurio pH yra 5,2 – 5,8, o osmoliariškumas – nuo 300 iki 400 mOsmol/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

MabThera skirtas gydyti suaugusiems asmenims, sergantiems ne Hodžkino limfoma (NHL).

MabThera vartojamas negydytai III–IV stadijos folikulinei limfomai gydyti kartu su chemoterapija.

MabThera vartojamas palaikomajam folikulinės limfomos gydymui pacientams, kurių indukcinė terapija buvo veiksminga.

MabThera taip pat vartojamas CD20 teigiamai difuzinei didelių B ląstelių ne Hodžkino limfomai gydyti kartu su CHOP (ciklofosfamido, doksorubicino, vinkristino, prednizolono) chemoterapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

MabThera turi būti skiriamas atidžiai prižiūrint patyrusiam sveikatos priežiūros specialistui tokioje patalpoje, kurioje yra visos gaivinimo priemonės neatidėliotinai pagalbai teikti (žr. 4.4 skyrių).

Prieš kiekvieną MabThera vartojimą būtina visada skirti premedikaciją, susidedančią iš antipiretiko ir antihistamininio vaistinio preparato (pvz., paracetamolio ir difenhidramino).

Reikia apsvarstyti premedikacijos gliukokortikoidais poreikį tais atvejais, kai ne Hodžkino limfoma sergantiems pacientams gydyti MabThera nėra skiriamas kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra ir gliukokortikoidų.

Dozavimas

Rekomenduojama MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos dozė, kuri švirkščijama poodinės injekcijos būdu suaugusiems pacientams, yra fiksuota 1 400 mg dozė, nepriklausomai nuo paciento kūno paviršiaus ploto.

Prieš pradėdant vartoti MabThera poodines injekcijas, visais atvejais visiems pacientams būtina skirti visą MabThera intraveninės infuzijos dozę, naudojant į veną leidžiamą MabThera farmacinę formą (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu iki pakeičiant vaistinio preparato farmacinės formas pacientams nepavyko suvartoti visos MabThera intraveninės infuzijos dozės, šiems pacientams reikia toliau tęsti kitus gydymo kursus į veną leidžiamą MabThera farmacinę formą, kol bus sėkmingai suvartota visa į veną leidžiama vaistinio preparato dozė.

Todėl vaistinį preparatą pakeisti į po oda leidžiamą MabThera farmacinę formą bus galima tik nuo antrojo ar tolesnio gydymo kurso.

Svarbu patikrinti vaistinio preparato ženklavinimą ir įsitikinti, kad pacientui ketinama skirti tinkamus gydytojo paskirtus farmacinę formą (leidžiamą į veną arba po oda) ir stiprumą.

MabThera po oda leidžiama farmacinė forma nėra sukurta leisti į veną, todėl jos galima leisti tik po oda. 1 400 mg stiprumo vaistinis preparatas skirtas leisti po oda tik ne Hodžkino limfoma (NHL) sergantiems pacientams.

Folikulinė ne Hodžkino limfoma

Sudėtinė terapija

Rekomenduojama MabThera, vartojama kartu su chemoterapija indukciniam gydymui, dozė anksčiau negydyta ar recidyvuojančia bei atsparia folikuline limfoma sergantiems pacientams gydyti yra tokia: pirmajam gydymo ciklui skiriama 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto į veną leidžiamos MabThera farmacinės formos dozė, vėliau kitiems gydymo ciklams skiriama fiksuota 1 400 mg po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos dozė iš viso iki 8 ciklų.

MabThera reikia skirti pirmąjį kiekvieno chemoterapijos ciklo dieną, jei reikia, po gliukokortikoidų, įeinančių į chemoterapijos derinį, vartojimo.

Palaikomasis gydymas

- Anksčiau negydyta folikulinė limfoma

Jei anksčiau negydytos folikulinės limfomos indukcinė terapija buvo veiksminga, rekomenduojama po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos dozė palaikomajam gydymui yra tokia:

po 1 400 mg kartą kas 2 mėnesius (pradedant nuo dviejų mėnesių po paskutinės indukcinio gydymo dozės), skiriant iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus (iš viso 12 injekcijų).

- Recidyvuojanti arba atspari folikulinė limfoma

Jei recidyvuojančios ar atsparios folikulinės limfomos indukcinė terapija buvo veiksminga, rekomenduojama po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos dozė palaikomajam gydymui yra tokia:

po 1 400 mg kartą kas 3 mėnesius (pradedant nuo trijų mėnesių po paskutinės indukcinio gydymo dozės), skiriant iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus (iš viso 8 injekcijos).

Diffuzinė didelių B ląstelių ne Hodžkino limfoma

MabThera turi būti vartojamas kartu su CHOP chemoterapija. Rekomenduojamoji dozė yra tokia: pirmajam gydymo ciklui skiriama 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto į veną leidžiamos MabThera farmacinės formos dozė, vėliau kitiems gydymo ciklams skiriama fiksuota 1 400 mg po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos dozė kartą per savaitę; iš viso skiriami 8 ciklai.

MabThera skiriamas pirmąją kiekvieno chemoterapijos ciklo dieną po gliukokortikoido, įeinančio į CHOP sudėtį, infuzijos.

MabThera, skiriamo kartu su kitais chemoterapijos būdais, veiksmingumas ir saugumas difuzinė didelių B ląstelių ne Hodžkino limfoma sergantiems pacientams gydyti neištirti.

Dozės koregavimas gydymo metu

MabThera dozės mažinti nerekomenduojama. Jei MabThera vartojamas kartu su chemoterapija, reikia įprastiniu būdu mažinti chemoterapinių vaistinių preparatų dozes (žr. 4.8 skyrių).

Specialios pacientų grupės

Vaikų populiacija

MabThera saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Senyviems asmenims

Senyviems pacientams virš 65 metų amžiaus dozės keisti nereikia.

Vartojimo metodas

Poodinės injekcijos

MabThera 1400 mg po oda leidžiamą farmacinę formą reikia skirti tik poodinės injekcijos būdu, vaistinį preparatą suleidžiant per maždaug 5 minutes. Siekiant išvengti adatos užsikimšimo, hipoderminę injekcinę adatą būtina pritvirtinti prie švirkšto tik prieš pat injekcijos atlikimą.

MabThera po oda leidžiamą farmacinę formą reikia sušvirkšti po oda pilvo srityje, vaistinio preparato niekada negalima švirkšti tose srityse, kurių oda paraudusi, sumušta, jautri ar sukietėjusi, arba ten, kur yra apgamų ar randų.

Nėra duomenų apie vaistinio preparato švirkštimą kitose organizmo srityse, todėl vaistinį preparatą reikia leisti tik po oda pilvo srityje.

Gydymo kurso MabThera po oda leidžiama farmacinė forma metu kitų po oda vartojamų vaistinių preparatų rekomenduojama geriau skirti kitose organizmo srityse.

Jeigu injekcija laikinai nutraukiama, ją galima toliau tęsti toje pat srityje arba prireikus vaistinį preparatą galima sušvirkšti kitoje vietoje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, pelių baltymams, hialuronidazei arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvios, sunkios infekcijos (žr. 4.4 skyrių). Sunki imuniteto slopinimo būklė.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinio vaistinio preparato atsekamumą, paciento medicininiuose dokumentuose reikia aiškiai įrašyti prekinį paskirto preparato pavadinimą ir serijos numerį.

4.4 skyriuje pateikiama informacija susijusi su MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos vartojimu patvirtintoms indikacijoms „*Ne Hodžkino limfomos gydymas*“ (1 400 mg stiprumui) ir „*Lėtinės limfocitinės leukemijos gydymas*“ (1 600 mg stiprumui). Su kitomis vaistinio preparato vartojimo indikacijomis susijusios informacijos ieškokite MabThera į veną leidžiamai farmacinei formai skirtose PCS.

Po oda leidžiamos MabThera formos nerekomenduojama skirti monoterapija pacientams, sergantiems III–IV stadijos folikuline limfoma, atsparia chemoterapijai arba antrą ar daugiau kartų pasikartojusia po chemoterapijos, kadangi kartą per savaitę skiriamo po oda vaistinio preparato saugumas nenustatytas.

Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija

MabThera vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) pasireiškimo rizika. Pacientus reikia reguliariai stebėti, ar neatsiranda kokių nors naujų simptomų, taip pat ar neryškėja neurologiniai simptomai ar požymiai, kurie galėtų kelti PDL įtarimą. Jeigu PDL įtariama, gydymą MabThera reikia sustabdyti, kol PDL bus paneigta. Gydytojas praktikas turi vertinti paciento būklę, kad galėtų nustatyti, ar simptomai rodo nervų sistemos disfunkciją; jeigu taip, – ar šie simptomai gali būti būdingi PDL. Atsižvelgiant į klinikinę būklę, gali būti reikalinga neurologo konsultacija.

Jeigu yra bet kokių abejonių, gali reikėti papildomų tyrimų, įskaitant MRT (geriau su kontrastu), JC (*John Cunningham*) viruso DNR tyrimą smegenų skystyje ir kartotinį neurologinės būklės įvertinimą.

Gydytojai turi būti ypač budrūs tų PDL simptomų atžvilgiu, kurių pacientai gali nepastebėti (pvz., pažinimo, nervų sistemos ar psichikos sutrikimų simptomai). Pacientams taip pat reikia patarti apie savo gydymą informuoti partnerį ar globėjus, kadangi jie gali pastebėti simptomus, kurių patys pacientai nepastebi.

Pacientui susirgus PDL, gydymą MabThera būtina nutraukti visam laikui.

PDL sergančių pacientų, kurių imunitetas nuslopintas, imuninei sistemai sunormalėjus, pastebėtas būklės stabilizavimasis arba pagerėjimas. Kol kas nežinoma, ar anksti nustačius PDL ir nutraukus gydymą MabThera, būklė gali panašiai stabilizuotis ar pagerėti.

Su infuzija ar vaistinio preparato vartojimu susijusios reakcijos

Vartojant MabThera gali pasireikšti su infuzija ar vaistinio preparato skyrimu susijusių reakcijų, kurias gali sukelti citokinų ir (arba) kitų cheminių mediatorių išsilaisvinimas. Citokinų išsiskyrimo sindromo požymiai kliniškai gali būti neatskiriami nuo ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos.

Šio tipo reakcijos, įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą, naviko irimo sindromą ir anafilaksines ar padidėjusio jautrumo reakcijas, aprašomos toliau. Jų pasireiškimas nėra specifiskai susijęs su MabThera vartojimo metodu, ir jų gali būti stebima vartojant abiejų vaistinio preparato farmacinių formų.

MabThera į veną leidžiamai farmacinei formai patekus į rinką, gauta pranešimų apie sunkias mirtį lėmusias su infuzija susijusias reakcijas, kurių pasireiškimo pradžia buvo nuo 30 minučių iki 2 valandų po pirmosios MabThera intraveninės infuzijos skyrimo pradžios. Šios reakcijos pasireiškė kaip plaučių funkcijos sutrikimai, o kai kuriais atvejais kaip greitas naviko irimas ir kiti naviko irimo sindromui būdingi požymiai, be to dar karščiavimas, šaltkrėtis, drebulys, hipotenzija, dilgėlinė, angioneurozinė edema ir kitų simptomų (žr. 4.8 skyrių).

Sunkus citokinų išsiskyrimo sindromas pasireiškia sunkiu dusuliu, dažnai ir bronchų spazmu bei hipoksija kartu su karščiavimu, šaltkrėčiu, drebuliu, dilgėline ir angioneurozine edema. Šis sindromas gali būti susijęs su kai kuriais naviko irimo sindromo požymiais, pavyzdžiui, hiperurikemija, hiperkalemija, hipokalcemija, hiperfosfatemija, ūminiu inkstų nepakankamumu, padidėjusia laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumu; dėl to gali pasireikšti ūminis kvėpavimo nepakankamumas ir ištikti mirtis. Ūminis kvėpavimo nepakankamumas gali būti susijęs su plaučių intersticine infiltracija arba edema, matomomis krūtinės rentgenogramoje. Sindromas dažnai pasireiškia per vieną ar dvi valandas nuo pirmosios infuzijos pradžios. Pacientų, kuriems yra buvęs plaučių nepakankamumas arba navikas infiltruoja plaučius, ligos baigtis gali būti blogesnė, todėl juos reikia gydyti ypač atsargiai.

Pasireiškus sunkiam citokinų išsiskyrimo sindromui reikia nedelsiant nutraukti infuziją (žr. 4.2 skyrių) ir pradėti intensyviai gydyti simptomus mažinančiomis priemonėmis. Kadangi po pradinio klinikinių simptomų sumažėjimo paciento būklė vėl gali pablogėti, jį reikia atidžiai stebėti, kol naviko irimo sindromo ir plaučių infiltracijos požymiai praeis arba bus paneigti. Jei požymiams ir simptomams visiškai išnykus pacientas gydomas toliau, sunkus citokinų išsiskyrimo sindromas vėl pasikartoja retai.

Pacientus, kurių navikas labai išplitęs arba kurių kraujyje cirkuliuoja daug ($\geq 25 \times 10^9/l$) piktybinių ląstelių ir kuriems gali būti didesnis ypač sunkaus citokinų išsiskyrimo sindromo pavojus, reikia gydyti nepaprastai atsargiai. Atliekant pirmąją infuziją šių pacientų būklę būtina labai atidžiai stebėti. Reikia apsvarstyti, ar šiems pacientams tikslinga sumažinti pirmosios infuzijos greitį arba dozę padalyti ir sulašinti per dvi dienas pirmo ciklo metu ir visų vėlesnių ciklų metu, jei limfocitų kiekis tebėra $> 25 \times 10^9/l$.

Leidžiant pacientams į veną baltymų pasitaiko anafilaksijos ir kitokių padidėjusio jautrumo reakcijų. Skirtingai nuo citokinų išsiskyrimo sindromo, tikroji padidėjusio jautrumo reakcija paprastai įvyksta per keletą minučių nuo infuzijos pradžios. Skiriant MabThera ir pasireiškus alerginei reakcijai, reikia turėti paruoštų vaistinių preparatų, kurių gali nedelsiant prireikti padidėjusio jautrumo reakcijai gydyti, pavyzdžiui, epinefrino (adrenalino), antihistamininių vaistinių preparatų ir gliukokortikoidų. Kliniškai anafilaksijos reakcija gali pasireikšti panašiai kaip citokinų išsiskyrimo sindromas (aprašytas pirmiau). Padidėjusio jautrumo reakcija pasitaiko rečiau negu reakcija į citokinų išsiskyrimą.

Kitos reakcijos, apie kurias gauta keletas pranešimų, buvo miokardo infarktas, prieširdžių virpėjimas, plaučių edema ir ūminė laikina trombocitopenija.

Kadangi vartojant MabThera gali pasireikšti hipotenzija, gali būti tikslinga prieš 12 valandų iki MabThera vartojimo nutraukti gydymą antihipertenziniais vaistais.

Bet kokia su infuzija susijusi nepageidaujama reakcija pastebėta 77 % MabThera į veną leidžiamos farmacinės formos vartojusių pacientų (įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą, susijusį su hipotenzija ir bronchų spazmu, nustatomą 10 % pacientų) (žr. 4.8 skyrių). Nutraukus MabThera infuziją ir gydant temperatūrą mažinančiais, antihistamininiais vaistinėmis preparatais, kartais deguonimi, leidžiant į veną natrio chlorido tirpalo ar bronchus plečiančių vaistinių preparatų, o jei reikia – gliukokortikoidų, nepageidaujamos reakcijos simptomai paprastai išnyksta. Žiūrėkite pirmiau pateiktus citokinų išsiskyrimo sindromo požymius, būdingus ir sunkioms reakcijoms.

Su vaistinio preparato vartojimu susijusių reakcijų pastebėta iki 50 % klinikinių tyrimų metu MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos vartojusių pacientų. Per 24 valandas nuo poodinės injekcijos pasireiškusios reakcijos daugiausia buvo niežtinčioji eritema, bėrimas ir injekcijos vietos reakcijos, pavyzdžiui, skausmas, patinimas ir paraudimas; šios reakcijos paprastai buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo (1-ojo ar 2-ojo sunkumo laipsniu) bei laikinos.

Klinikinių tyrimų metu MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos vartojusiems pacientams vietinės odos reakcijos pasireiškė labai dažnai. Jų simptomais buvo skausmas, patinimas, sukietėjimas, kraujosruva, eritema, niežėjimas ir bėrimas (žr. 4.8 skyrių). Kai kurios vietinės odos reakcijos pasireiškė praėjus daugiau kaip 24 valandoms nuo MabThera poodinės injekcijos. Dauguma vietinių po MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos vartojimo pasireiškusių odos reakcijų buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir išnyko be jokio specifinio gydymo.

Prieš pradėdant vartoti MabThera poodines injekcijas, visais atvejais visiems pacientams būtina skirti visą MabThera intraveninės infuzijos dozę, naudojant į veną leidžiamą MabThera farmacinę formą. Didžiausia rizika pasireikšti su vaistinio preparato vartojimu susijusioms reakcijoms paprastai yra pirmojo gydymo ciklo metu. Gydymą pradėdant MabThera intravenine infuzija, bus galima geriau valdyti su vaistinio preparato vartojimu susijusias reakcijas, pvz., lėtinant infuzijos greitį ar nutraukiant vaistinio preparato intraveninę infuziją.

Jeigu iki pakeičiant vaistinio preparato farmacinės formas pacientams nepavyko suvartoti visos MabThera intraveninės infuzijos dozės, šiems pacientams reikia toliau tęsti kitus gydymo kursus į

veną leidžiama MabThera farmacinė forma, kol bus sėkmingai suvartota visa į veną leidžiama vaistinio preparato dozė. Todėl vaistinį preparatą pakeisti į po oda leidžiamą MabThera farmacinę formą bus galima tik nuo antrojo ar tolesnio gydymo kurso.

Kaip ir skiriant intraveninę infuziją, po oda leidžiama MabThera farmacinė forma turi būti skiriama tokioje patalpoje, kurioje yra visos gaivinimo priemonės neatidėliotinai pagalbai teikti, bei atidžiai prižiūrint patyrusiam sveikatos priežiūros specialistui. Prieš kiekvieną MabThera poodinę injekciją būtina visada skirti premedikaciją, susidedančią iš analgetiko/ antipiretiko ir antihistamininio vaistinio preparato. Reikia taip pat apsvarstyti premedikacijos gliukokortikoidais poreikį.

Pacientų būklę reikia stebėti mažiausiai 15 minučių po MabThera suleidimo po oda. Gali būti tikslingas ir ilgesnės trukmės stebėjimas pacientams, kuriems yra didesnė padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimo rizika.

Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami kreiptųsi į gydytoją, jeigu bet kuriuo metu nuo vaistinio preparato vartojimo pasireikštų sunkiai padidėjusio jautrumo reakcijai ar citokinų išsiskyrimo sindromui būdingų simptomų.

Širdies sutrikimai

MabThera gydomiems pacientams pasitaiko krūtinės angina, širdies aritmija (pavyzdžiui, prieširdžių plazdėjimas ar virpėjimas), širdies nepakankamumas ir (arba) miokardo infarktas, todėl pacientų, sergančių širdies liga ir (arba) gydomų kardiotoksiniais chemoterapiniais vaistiniais preparatais, būklę reikia atidžiai stebėti.

Toksinis poveikis kraujui

Nors MabThera, vartojamas vienas, neslopina kaulų čiulpų, reikia būti atsargiems gydant pacientus, kurių neutrofilų skaičius yra $< 1,5 \times 10^9/l$ ir (arba) trombocitų skaičius yra $< 75 \times 10^9/l$, nes tokių pacientų gydymo patirtis nedidelė. MabThera buvo skirta 21 pacientui, kuriam buvo atliktas autologinis kaulų čiulpų persodinimas, ir kitokių rizikos grupių pacientams, kuriems galėjo būti susilpnėjusi kaulų čiulpų funkcija, tačiau mielotoksinio poveikio vaistinis preparatas nesukėlė.

Gydant MabThera reikia reguliariai atlikti išsamų kraujo tyrimą, įskaitant neutrofilų ir trombocitų skaičiaus nustatymą.

Infekcijos

Gydant MabThera gali pasireikšti sunkios infekcijos, įskaitant mirtinas (žr. 4.8 skyrių). MabThera neturi būti skiriamas pacientams, sergantiems aktyvia, sunkia infekcija (pvz., tuberkuloze, sepsiu ir oportunistinėmis infekcijomis, žr. 4.3 skyrių).

Gydytojai turi būti atsargūs svarstydami MabThera skyrimą pacientams, kurie sirgo besikartojančiomis ar lėtinėmis infekcijomis arba kurie serga gretutinėmis ligomis, galinčiomis skatinti sunkių infekcijų pasireiškimą (žr. 4.8 skyrių).

Gauta pranešimų apie hepatito B suaktyvėjimą MabThera gydytiems pacientams, įskaitant pranešimus apie žaibinį hepatitą, pasibaigusį mirtimi. Dauguma šių pacientų taip pat buvo gydomi citotoksiais chemoterapiniais vaistiniais preparatais. Prieš pradėdant gydymą MabThera visiems pacientams turi būti atliktas hepatito B viruso (HBV) nustatymo tyrimas. Pacientams turi būti nustatyti bent HBsAg ir HBcAb rodikliai. Be šių tyrimų gali būti nustatomi ir kiti reikalingi žymenys, laikantis vietinių gairių. Aktyvia hepatito B infekcija sergantiems pacientams gydymo MabThera skirti negalima. Pacientai, kuriems nustatyta teigiamų hepatito B serologinių tyrimų rodiklių (arba HBsAg, arba HBcAb), prieš pradėdami gydymą turi pasikonsultuoti su kepenų ligų specialistais; šių pacientų būklę reikia stebėti bei juos gydyti laikantis vietinių gydymo standartų, siekiant apsaugoti nuo hepatito B atsinaujinimo.

Gauta pranešimų apie labai retus progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus vartojant MabThera po registracijos ne Hodžkino limfoma (NHL) sergantiems pacientams gydyti (žr. 4.8 skyrių). Dauguma pacientų buvo gydomi rituksimabu kartu su chemoterapija arba tai buvo vienas iš gydymo komponentų po kamieninių kraujodaros ląstelių persodinimo.

Gauta pranešimų apie enterovirusinio meningoencefalito atvejus, įskaitant mirtį lėmusius atvejus, vartojant rituksimabo.

Klaidingai neigiami serologinių infekcijų nustatymo tyrimų rezultatai

Dėl klaidingai neigiamų serologinių infekcijų nustatymo tyrimų rezultatų rizikos pacientams, kuriems pasireiškia retas infekcinės ligos, pvz., sukeltų Vakarų Nilo viruso ar neuroboreliozės, rodančių simptomų, reikia apsvarstyti alternatyvių diagnostinių metodų pasirinkimo poreikį.

Imunizacija

Skiepijimo gyvosiomis vakcinomis nuo virusų saugumas NHL sergantiems pacientams po gydymo MabThera netirtas, todėl jų vakcinuoti gyvosiomis vakcinomis nuo virusų nerekomenduojama. MabThera gydytus pacientus galima skiepyti negyvosiomis vakcinomis, tačiau atsako dažnis į negyvasias vakcinas gali būti mažesnis. Nerandomizuoto tyrimo duomenimis, recidyvuojančia nedidelio piktybiškumo laipsnio NHL sergančius pacientus, gydytus vien į veną leidžiama MabThera farmacine forma, paskiepijus stabligės atgaminamuoju antigenu, atsako dažnis buvo mažesnis, palyginus su sveikais negydytais kontroliniais asmenimis (atitinkamai 16 %, palyginus su 81 %), taip pat ir paskiepijus Keyhole Limpet hemocianino (KLH) neoantigenu (atitinkamai 4 %, palyginus su 69 %, vertinant pagal daugiau kaip dvigubą antikūnų titro padidėjimą).

Po gydymo MabThera vidutinis antikūnų titras prieš grupę antigenų (*Streptococcus pneumoniae*, gripo A, kiaulytės, raudonukės ir vėjaraupių) bent 6 mėnesius išliko toks pat, koks buvo iki gydymo.

Odos reakcijos

Gauta pranešimų apie pasireiškusias sunkias odos reakcijas, pavyzdžiui, toksinę epidermio nekrolizę (Lajelio (Lyell) sindromą) ir Stivenso–Džonsono (Stevens–Johnson) sindromą, kai kurios iš šių reakcijų lėmė pacientų mirtį (žr. 4.8 skyrių). Tokio reiškinio atveju, kai įtariamas priežastinis ryšys su MabThera vartojimu, gydymą reikia visam laikui nutraukti.

Pagalbinės medžiagos

Kiekviename šio vaistinio preparato 15 ml tūrio flakone yra 7,02 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,6 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kol kas yra mažai duomenų apie galimą vaistinių preparatų sąveiką su MabThera.

MabThera vartojimas neturėjo poveikio kartu vartojamų fludarabino ar ciklofosfamido farmakokinetikai organizme. Be to, neaptikta jokio matomo fludarabino ir ciklofosfamido poveikio MabThera farmakokinetikai.

Jei paciento organizme yra antikūnų prieš pelių baltymus (angl. *human anti-mouse antibody* – HAMA) arba antikūnų prieš vaistinį preparatą (angl. *anti-drug antibody* – ADA), gali pasireikšti alergija arba padidėjusio jautrumo reakcija vartojant diagnostikai arba gydymui skirtus kitus monokloninius antikūnus.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Kadangi rituksimabo ilgai lieka organizme tų pacientų, kurių B ląstelių skaičius sumažėjęs, vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo MabThera metu ir paskui bent 12 mėnesių po jo.

Nėštumas

Yra žinoma, kad IgG imunoglobulinai prasiskverbia per placentos barjerą.

Klinikinių tyrimų metu nebuvo tirtas B ląstelių kiekis naujagimių organizmuose po jų motinų gydymo MabThera. Nėščių moterų tinkamai atliktų ir gerai kontroliuotų tyrimų duomenų nėra, tačiau esama pranešimų, kad kai kuriems nėštumo metu MabThera gydytų moterų kūdikiams pasireiškė laikinas B ląstelių kiekio sumažėjimas ir limfocitopenija. Panašus poveikis stebėtas ir su gyvūnais atliktų tyrimų metu (žr. 5.3 skyrių). Dėl to MabThera nėščiosioms skirti negalima, nebent galima gydymo nauda būtų didesnė už galimą pavojų.

Žindymas

Riboti duomenys apie rituksimabo išsiskyrimą į žindytės pieną rodo, labai mažas koncentracijas piene (santykinė dozė kūdikiui mažesnė nei 0,4 %). Keliais žindomų kūdikių stebėjimo atvejais charakterizuotas normalus augimas ir vystymasis iki 2 metų. Vis dėlto, kadangi šie duomenys yra nedideli ir ilgalaikės pasekmės žindomiems kūdikiams lieka nežinomos, gydymo rituksimabu metu ir jį baigus optimaliai 6 mėnesių laikotarpiu žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai žalingo rituksimabo arba rekombinantinės žmogaus hialuronidazės (rHuPH20) poveikio reprodukciniams organams neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

MabThera poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau farmakologinės savybės ir iki šiol pastebėtos nepageidaujamos reakcijos rodytų, kad MabThera gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Šiame skyriuje pateikiama informacija susijusi su MabThera vartojimu onkologijos srityje. Informacija apie vaistinio preparato vartojimą autoimuninių būklių gydymui pateikiama MabThera į veną leidžiamai farmacinei formai skirtoje PCS.

Saugumo savybių santrauka

Vaistinio preparato kūrimo programos metu po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos saugumo savybės buvo panašios į intraveninės farmacinės formos saugumo savybes, išskyrus vietinių odos reakcijų pasireiškimą. Po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos vartojusiems pacientams vietinių odos reakcijų, įskaitant injekcijos vietos reakcijas, pasireiškė labai dažnai. III fazės SABRINA (BO22334) klinikinio tyrimo metu vietinių odos reakcijų pastebėta iki 20 % pacientų, kuriems buvo skirta po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos. Dažniausios vietinės odos reakcijos po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos vartojusiųjų grupėje buvo injekcijos vietos eritema (13 %), injekcijos vietos skausmas (7 %) ir injekcijos vietos edema (4 %). Po vaistinio preparato leidimo po oda pasireiškę reiškiniai buvo lengvi ar vidutinio sunkumo, išskyrus vieną pacientą, kuriam po pirmosios MabThera injekcijos po oda (2-ojo ciklo metu) nustatyta 3-iojo sunkumo laipsnio vietinė odos reakcija (injekcijos vietos bėrimas). Bet kurio sunkumo laipsnio vietinių odos reakcijų po oda

leidžiamos MabThera farmacinės formos vartojusiųjų grupėje dažniausiai pasireiškė pirmojo po oda leidžiamo vaistinio preparato vartojimo ciklo (2-ojo ciklo) metu, rečiau antrojo po oda leidžiamo vaistinio preparato vartojimo ciklo metu ir vėliau jų dažnis dar retėjo.

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos

Ūminių su po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos vartojimu susijusių reakcijų pasireiškimo rizika buvo tirta atlikus du atvirus klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo folikuline limfoma sirgę ir vaistinio preparato indukciniam ir palaikomajam gydymui (SABRINA/BO22334) bei tik palaikomajam gydymui (SparkThera/BP22333) vartoję pacientai. SABRINA tyrimo metu sunkių su vaistinio preparato vartojimu susijusių reakcijų (≥ 3 -iojo sunkumo laipsnio) pasireiškė dviems po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos vartojusiems pacientams (2 %). Šie reiškiniai buvo 3-iojo laipsnio injekcijos vietos bėrimas ir burnos sausmė. SparkThera tyrimo metu sunkių su vaistinio preparato vartojimu susijusių reakcijų nepastebėta.

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant į veną leidžiamos MabThera farmacinės formos

Ne Hodžkino limfomos ir lėtinės limfocitinės leukemijos gydymo patirtis

Bendrasis ne Hodžkino limfomos ir lėtinės limfocitinės leukemijos gydymo MabThera saugumo pobūdis yra pagrįstas pacientų klinikinių tyrimų, taip pat stebėjimų po vaisto registracijos duomenimis. Šie pacientai buvo gydyti vien MabThera (vartotu indukciniam gydymui arba palaikomajam gydymui po indukcinio) arba kartu su chemoterapija.

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą gydant pacientus MabThera buvo su infuzija susijusios reakcijos, kurios daugumai pacientų pasireiškė atliekant pirmąją infuziją. Su infuzija susijusių simptomų dažnis žymiai mažėjo atliekant naujas infuzijas ir po aštuntosios MabThera dozės buvo mažesnis kaip 1 %.

Atliekant NHL sergančių pacientų klinikinius tyrimus, maždaug 30–55 % iš jų pasireiškė infekcija (daugiausia bakterinė ir virusinė), o atliekant LLL sergančių pacientų klinikinius tyrimus, infekcija pasireiškė 30–50 % pacientų.

Dažniausios sunkios reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias gauta pranešimų arba kurios pastebėtos, buvo šios:

- Reakcijos, susijusios su infuzija (įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą, naviko irimo sindromą); žr. 4.4 skyrių.
- Infekcijos; žr. 4.4 skyrių.
- Širdies ir kraujagyslių sutrikimai; žr. 4.4 skyrių.

Kitos sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias gauta pranešimų, buvo hepatito B suaktyvėjimas ir PDL (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą dažnis, užregistruotas gydant vien MabThera arba derinant jį su chemoterapija, yra pateiktas 1 lentelėje. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis išvardytas mažėjančio sunkumo tvarka. Reiškinių dažnio apibūdinimai: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios pasireiškė tik stebėjimo po vaistinio preparato registracijos laikotarpiu ir kai jų dažnio nebuvo galima nustatyti, pažymėtos „dažnis nežinomas“, žiūrėkite išnašas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, užregistruotos NHL ir LLL sergančių pacientų monoterapijos arba palaikomosios terapijos MabThera ar jo deriniu su chemoterapija klinikinių tyrimų arba stebėjimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu

MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	bakterinės infekcijos, virusinės infekcijos, +bronchitas	sepsis, +pneumonija, +febrilinė infekcija, +juostinė pūslelinė, +kvėpavimo takų infekcija, grybelinė infekcija, nežinomos etiologijos infekcija, +ūminis bronchitas, +sinusitas, hepatitas B ¹		sunki virusinė infekcija ² <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonija	progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija	enterovirusinis meningoencefalitas ^{2, 3}
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	nNeutropenija, leukopenija, +febrilinė neutropenija, trombocitopenija	anemija, trombocitopenija, +pancitopenija, granulocitopenija	krešėjimo sutrikimai, aplazinė anemija, hemolizinė anemija, limfadenopatija		laikinas IgM kiekio serume padidėjimas ⁴	vėlyva neutropenija ⁴
Imuninės sistemos sutrikimai	reakcijos, susijusios su infuzija ⁵ , angioneurozinė edema	padidėjęs jautrumas		anafilaksija	naviko irimo sindromas, citokinų išsiskyrimo sindromas ⁵ , seruminė liga	su infuzija susijusi ūminė grįžtamoji trombocitopenija ⁵
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		hiperglikemija, svorio sumažėjimas, periferinė edema, veido edema, padidėjęs LDH kiekis, hipokalcemija				
Psichikos sutrikimai			depresija, nervingumas			
Nervų sistemos sutrikimai		parestezija, hipestezija, sujaudinimas, nemiga, kraujagyslių išsiplėtimas, svaigulys, nerimas	iškreiptas skonio jutimas		periferinė neuropatija, veidinio nervo paralyžius ⁶	galvos nervų neuropatija, kitų jutimų sutrikimas ⁶
Akių sutrikimai		sutrikęs ašarų išsiskyrimas, konjunktyvitas			sunkus regos sutrikimas ⁶	

MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai		ūžesys, ausų skausmas				klausos sutrikimas ⁶
Širdies sutrikimai		+miokardo infarktas ⁵ ir ⁷ , aritmija, +prieširdžių virpėjimas, tachikardija, +širdies sutrikimas	+kairiojo skilvelio nepakankamum as, +supraventrikuli nė tachikardija, +skilvelinė tachikardija, +stenokardija, +miokardo išemija, bradikardija	sunkūs širdies sutrikimai ⁵ ir ⁷	širdies nepakanka- mumas ⁵ ir ⁷	
Kraujagyslių sutrikimai		hipertenzija, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija			vaskulitas (daugiausia odos), leukocito- klastinis vaskulitas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		bronchų spazmas ⁵ , kvėpavimo takų liga, krūtinės skausmas, dusulys, sustiprėjęs kosulys, rinitas	astma, obliteruojantis bronchiolitas, plaučių sutrikimas, hipoksija	intersticinė plaučių liga ⁸	kvėpavimo nepakanka- mumas ⁵	plaučių infiltracija
Virškinimo trakto sutrikimai	pykinimas	vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, disfagija, stomatitas, vidurių užkietėjimas, dispepsija, anoreksija, ryklės dirginimas	pilvo padidėjimas		skrandžio ir žarnų perforacija ⁸	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	niežėjimas, išbėrimas, +plikimas	dilgėlinė, prakaitavimas, naktinis prakaitavimas, +odos sutrikimai			sunkios pūslinės odos reakcijos, <i>Stevens– Johnson</i> sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (<i>Lyell</i> sindromas) ⁸	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		hipertonija, mialgija, artralgija, nugaros skausmas, kaklo skausmas, skausmas				
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai					inkstų funkcijos nepakanka- mumas ⁵	

MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	karščiavimas, šaltkrėtis, astenija, galvos skausmas	naviko skausmas, karščio pylimas, negalavimas, peršalimo sindromas, +nuovargis, +drebuly, +daugelio organų nepakankamu- mas ⁵	infuzijos vietos skausmas			
Tyrimai	sumažėjusi IgG koncentracija					
Visų reiškinų nurodytas bet kurio sunkumo laipsnio reakcijų dažnis (nuo lengvų iki sunkių), išskyrus reiškinis, pažymėtus „+“, kurių dažnis nurodytas tik sunkaus laipsnio (≥ 3 laipsnio pagal Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendrojo toksiškumo kriterijus). Pateikiami tik didžiausi atliekant šiuos tyrimus pastebėti dažniai ¹ įskaitant paūmėjimą ir pirmines infekcijas; dažnis remiantis R-FC programa recidyvuojančiai/atspariai LLL. ² žr. taip pat infekcijos poskyrį toliau ³ nustatyta stebėjimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu ⁴ žr. taip pat kraujo nepageidaujamų reakcijų poskyrį toliau ⁵ žr. taip pat su infuzija susijusių reakcijų poskyrį toliau. Gauta pranešimų apie retus mirties atvejus ⁶ galvos nervų neuropatijos požymiai ir simptomai. Pasireiškė įvairiu laiku, net po kelių mėnesių po gydymo MabThera pabaigos ⁷ pasitaikė daugiausia pacientams, kuriems jau anksčiau buvo širdies sutrikimų ir (arba) buvo atliekama kardiotoksinė chemoterapija, ir tai daugiausia buvo susiję su reakcija į infuziją ⁸ įskaitant mirtinus atvejus						

Klinikinių tyrimų metu toliau išvardytos būklės buvo vertintos kaip nepageidaujami reiškiniai, tačiau jų dažnis MabThera gydytų asmenų grupėje buvo panašus arba mažesnis, palyginti su kontroline grupe; tai toksinis poveikis kraujui, neutropeninė infekcija, šlapimo takų infekcija, jutimo sutrikimai, karščiavimas.

Atliekant klinikinius tyrimus su į veną leidžiama MabThera farmacine forma, požymių ir simptomų, rodančių su infuzija susijusią reakciją, užregistruota daugiau kaip 50 % pacientų; jų daugiausia pastebėta atliekant pirmąją infuziją, paprastai – per pirmąsias dvi valandas. Tai daugiausia buvo karščiavimas, šalčio krėtimas ir drebulys. Kiti simptomai buvo kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą, angioneurozinė edema, bronchų spazmas, vėmimas, pykinimas, dilgėlinė ar bėrimas, nuovargis, galvos skausmas, ryklės dirginimas, rinitas, niežulys, skausmas, tachikardija, hipertenzija, hipotenzija, dusulys, dispepsija, astenija ir naviko irimo sindromo požymiai. Sunkių su infuzija susijusių reakcijų (pvz., bronchų spazmo, kraujospūdžio sumažėjimo) pasitaikė iki 12 % atvejų. Papildomos reakcijos, užregistruotos kai kuriais atvejais, buvo miokardo infarktas, prieširdžių virpėjimas, plaučių pabrinkimas ir ūmi laikina trompocitopenija. Anksčiau buvusių širdies ligų, pavyzdžiui, krūtinės anginos, stazinio širdies nepakankamumo ar sunkių širdies sutrikimų (širdies nepakankamumo, miokardo infarkto, prieširdžių virpėjimo) paūmėjimas, plaučių pabrinkimas, daugelio organų nepakankamumas, naviko irimo sindromas, citokinų išsiskyrimo sindromas, inkstų funkcijos nepakankamumas ir kvėpavimo nepakankamumas pasitaikė rečiau arba jų dažnis liko nežinomas. Su infuzija susijusių simptomų dažnis ryškiai mažėjo intravenines infuzijas kartojant, ir aštuntojo gydymo MabThera (arba jo deriniu su kitais vaistiniais preparatais) ciklo metu pasireiškė < 1 % pacientų.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

MabThera mažino B ląstelių skaičių maždaug 70 – 80 % pacientų, tačiau tik nedaugeliui jų tai buvo susiję su serumo imunoglobulinų koncentracijos sumažėjimu.

Atliekant atsitiktinių imčių tyrimą, MabThera gydytų pacientų grupėje ribota *candida* infekcija, taip pat juostinė pūslelinė užregistruotos dažniau. Sunkios infekcijos pastebėtos maždaug 4 % pacientų, kuriems taikyta MabThera monoterapija. Apskritai, didesnis infekcijų dažnis, įskaitant 3 ar 4-ojo laipsnio infekcijas, dažniau užregistruotas iki 2 metų trukmės palaikomojo gydymo MabThera metu,

palyginti su stebėjimu. Per 2 metų trukmės gydymo laikotarpį kumuliacinio toksinio poveikio infekcijų prasme nepastebėta. Tačiau gydant MabThera gauta pranešimų apie kitas sunkias naujas, suaktyvėjusias arba paūmėjusias virusines infekcijas; kai kurios iš jų buvo mirtinos. Dauguma pacientų buvo gydomi MabThera kartu su chemoterapija arba kartu su kamieninių kraujo gamybos ląstelių persodinimu. Šių sunkių virusinių infekcijų sukėlėjų pavyzdžiai yra herpesvirusai (citomegalovirusas, vėjaraupių ir juostinės pūslelinės virusas bei paprastosios pūslelinės virusas), JC virusas (PDL), enterovirusas (meningoencefalito) ir hepatito C virusas (žr. 4.4 skyrių). Taip pat gauta pranešimų apie mirtinus PDL atvejus, kurie pasitaikė po ligos progresavimo ir kartotinio gydymo klinikinių tyrimų metų. Gauta pranešimų apie hepatito B suaktyvėjimo atvejus, daugiausia pacientams, gydytiems MabThera kartu su citotoksine chemoterapija. Gydant MabThera Kaposi sarkoma sergančius pacientus pasitaikė šios sarkomos progresavimo atvejų. Tai įvyko gydant ne pagal patvirtintas indikacijas, o dauguma šių pacientų buvo užsikrėtę ŽIV.

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos

Atliekant 4 savaičių trukmės MabThera monoterapijos klinikinius tyrimus, hematologinių sutrikimų atsirado nedidelei pacientų daliai, šie sutrikimai dažniausiai buvo lengvi ir laikini. Ryški (3/4 laipsnio) neutropenija pasireiškė 4,2 %, anemija – 1,1 %, o trombocitopenija – 1,7 % pacientų. Iki 2 metų trukmės palaikomojo gydymo MabThera laikotarpiu šioje grupėje, palyginti su stebimajai, dažniau užregistruota leukopenija (3/4 laipsnio – atitinkamai 5 % ir 2 %) ir neutropenija (3/4 laipsnio – atitinkamai 10 % ir 4 %). Trombocitopenijos dažnis buvo mažas (3/4 laipsnio < 1 %) ir tarp gydymo grupių nesiskyrė. Atliekant gydymo MabThera kartu su chemoterapija tyrimus, preparatų vartojimo metu šioje grupėje, palyginti su vien chemoterapija, dažniau užregistruota 3/4 laipsnio leukopenija (R–CHOP grupėje 88 %, o CHOP – 79 %), neutropenija (R–CVP grupėje 24 %, o CVP – 14 %; R–CHOP grupėje 97 %, o CHOP – 88 %). Tačiau gydymo MabThera ir chemoterapija grupėje didesnis neutropenijos dažnis nebuvo susijęs su didesniu infekcijų ir infestacijų dažniu, palyginti su vien chemoterapija gydytų pacientų grupe. Anemijos dažnio skirtumo nepastebėta. Gauta keletas pranešimų apie vėlyvą neutropeniją, pasireiškusią praėjus daugiau kaip keturioms savaitėms po paskutinės MabThera infuzijos.

Atliekant Waldenstromo makroglobulinemija sergančių pacientų gydymo MabThera tyrimus, gydymo pradžioje pastebėtas laikinas IgM kiekio serume padidėjimas, kuris galėjo būti susijęs su padidėjusiu klampumu ir nuo to priklausančiais simptomais. Laikina padidėjusi IgM koncentracija dažniausiai per 4 mėnesius sumažėjo bent iki pradinio lygio.

Širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamos reakcijos

Atliekant gydymo vien MabThera klinikinius tyrimus, širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijų užregistruota 18,8 % pacientų; dažniausiai tai buvo hipotenzija ir hipertenzija. Infuzijos metu pasitaikė 3 ar 4-ojo laipsnio aritmija (įskaitant skilvelinę ir supraventrikulinę tachikardiją) ir krūtinės angina. Palaikomojo gydymo laikotarpiu 3 ar 4-ojo laipsnio širdies sutrikimų dažnis MabThera gydomų ir stebimų pacientų grupėse buvo panašus. Širdies reiškinių buvo vertinti kaip sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų (įskaitant prieširdžių virpėjimą, miokardo infarktą, kairiojo skilvelio nepakankamumą, miokardo išemiją) 3 % MabThera gydomų ir < 1 % stebimų pacientų. Atliekant tyrimus, kuriais buvo vertinamas MabThera derinys su chemoterapija, 3 ir 4-ojo laipsnio širdies aritmijų, daugiausia supraventrikulinių aritmijų, pavyzdžiui, tachikardijos ir prieširdžių plazdėjimo ar virpėjimo dažnis buvo didesnis R–CHOP grupėje (14 pacientų, t. y., 6,9 %), palyginti su CHOP grupe (3 pacientams, t. y., 1,5 %). Visos šios aritmijos pasireiškė arba MabThera infuzijos metu, arba buvo susijusios su joms palankiomis aplinkybėmis, pavyzdžiui, karščiavimu, infekcija, ūminiu miokardo infarktu ar jau buvusiomis kvėpavimo bei širdies ir kraujagyslių ligomis. Kitų 3 ir 4 laipsnio širdies sutrikimų, įskaitant širdies nepakankamumą, miokardo ligas ir vainikinių arterijų ligos pasireiškimą, dažnio skirtumo tarp R–CHOP ir CHOP grupių nebuvo pastebėta.

Kvėpavimo sistema

Gauta pranešimų apie intersticinės plaučių ligos atvejus; dėl šios ligos kai kurie pacientai mirė.

Nervų sistemos sutrikimai

Gydymo laikotarpiu (indukcinio gydymo fazė, kurią daugeliu aštuonių ciklų atvejų sudarė R–CHOP) keturiems (2%) R–CHOP grupės pacientams pirmojo gydymo ciklo metu atsirado tromboembolinių

smegenų kraujotakos sutrikimų; visiems jiems buvo širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių. Kitų tromboembolinių reiškinių dažnis gydymo grupėse nesiskyrė. Skirtingai nuo to, trims (1,5 %) CHOP grupės pacientams tolesnio stebėjimo laikotarpiu atsirado smegenų kraujotakos sutrikimų.

Gauta pranešimų apie užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromo (ULES) arba laikinos užpakalinės leukoencefalopatijos sindromo (LULS) atvejus. Jų požymiai ir simptomai buvo regos sutrikimai, galvos skausmas, traukuliai ir pakitusi psichikos būklė kartu su hipertenzija ar be jos. ULES arba LULS diagnozė turi būti patvirtinta vaizdiniu smegenų tyrimu. Atvejais, apie kuriuos gauta pranešimų, buvo atpažintų ULES ar LULS rizikos veiksnių, įskaitant pagrindinę paciento ligą, hipertenziją, imunosupresinį gydymą ir (arba) chemoterapiją.

Virškinimo trakto sutrikimai

Kartais pacientams, gydomiems MabThera nuo ne Hodžkino limfomos (NHL), įvyko virškinimo trakto perforacija, sukėlus mirtį. Dažniausiai tai atsitiko, kai MabThera buvo gydoma kartu su chemoterapija.

IgG koncentracija

Atliekant klinikinį tyrimą recidyvuojančios ar atsparios folikulinės limfomos palaikomajam gydymui MabThera įvertinti, po indukcinio gydymo tiek kontrolinėje, tiek gydymo MabThera grupėje IgG koncentracijos mediana buvo mažesnė už apatinę normos ribą (ANR) (< 7 g/l). Kontrolinėje grupėje IgG koncentracijos mediana vėliau pakilo virš ANR, o gydymo MabThera grupėje liko pastovi. Pacientų, kurių IgG koncentracija buvo mažesnė už ANR, MabThera grupėje per visą 2 metų gydymo laikotarpį liko apie 60 %, o kontrolinėje grupėje sumažėjo (po 2 metų – 36 %).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Gauta pranešimų apie labai retai pasireiškusius toksinės epidermio nekrolizės (*Lyell* sindromo) ir *Stevens–Johnson* sindromo atvejus, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį.

Pacientų populiacijos pogrupiai taikant MabThera monoterapiją

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Bet kokio laipsnio ir 3 bei 4-ojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą dažnis senyviems žmonėms buvo panašus kaip ir jaunesniems (mažiau kaip 65 metų).

Didelis navikas

Pacientams, kurių navikas buvo didelis, 3 ir 4-ojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą pasitaikė dažniau (25,6 %) negu tiems, kurių navikas nebuvo didelis (15,4 %). Bet kokio laipsnio nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą dažnis abiejose grupėse buvo panašus.

Kartotinis gydymas

Kartotiniai MabThera gydomiems pacientams nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą (tiek bet kokio laipsnio, tiek ir 3 bei 4-ojo laipsnio) pasireiškimo dažnio procentas buvo panašus, kaip ir pirmą kartą gydomiems.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Atliekant žmonių klinikinius tyrimus didesnių dozių nei registruotos į veną leidžiamos MabThera farmacinės formos dozės vartojimo patirties yra nedaug. Didžiausia iki šiol žmonėms tirta į veną leidžiama MabThera dozė buvo 5 000 mg (2 250 mg/m² kūno paviršiaus ploto), kuri vartota dozės didinimo tyrimo metu lėtine limfocitine leukemija sergantiems pacientams. Jokių papildomų duomenų, susijusių su saugumu, nenustatyta.

Perdozavus vaistinio preparato, pacientams reikia nedelsiant nutraukti vaistinio preparato infuziją ir šių pacientų būklę atidžiai stebėti.

Atliekant po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos klinikinį tyrimą SABRINA (BO22334), trims pacientams netyčia į veną buvo skirta po oda leidžiamos farmacinės formos iki didžiausios 2 780 mg rituksimabo dozės, tačiau nepageidaujamų reiškinių nepasireiškė. Pacientų, kuriems buvo perdozuota vaistinio preparato ar vartota neteisingai, būklę reikia atidžiai stebėti.

Vartojant vaistą po registracijos gauta pranešimų apie penkis MabThera perdozavimo atvejus. Trimis atvejais apie jokių nepalankių poveikį nebuvo pranešta. Du atvejai, apie kuriuos pranešta, buvo tokie: į gripą panašūs simptomai po 1,8 g rituksimabo dozės vartojimo ir mirtinas kvėpavimo nepakankamumas po 2 g rituksimabo dozės vartojimo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai preparatai, monokloniniai antikūnai ir antikūnų vaistinių preparatų konjugatai, ATC kodas – L01FA01.

Po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos sudėtyje yra rekombinantinės žmogaus hialuronidazės (rHuPH20), t.y., fermento, kuris vartojamas kartu po oda leidžiamų medžiagų dispersijai ir absorbcijai padidinti.

Veikimo mechanizmas

Rituksimabas specifiskai jungiasi su transmembraniniu antigenu CD20 – neglikozilintu fosfoproteinu, esančiu ant pre-B ir subrendusių B limfocitų. Šio antigeno ekspresija vyksta > 95 procentuose visų ne Hodžkino limfomos B ląstelių.

CD20 būna ant normalių ir piktybinių B ląstelių, tačiau nebūna ant kraujodaros kamieninių ląstelių, pro-B ląstelių, normalių plazminių ląstelių ir kitų normalių audinių. Susijungęs su antikūnu jis nepatenka į ląstelę ir neatsiskiria nuo ląstelės paviršiaus. CD20 necirkuliuoja plazmoje laisvo antigeno pavidalu, taigi nekonkuruoja dėl jungimosi su antikūnais.

Rituksimabo Fab domenas jungiasi su B limfocitų antigenu CD20, o Fc domenas gali pritraukti imuninių efektorių, sudarydamas sąlygas irti B ląstelėms. Galimi efektorių sukeltų ląstelių irimo būdai yra nuo komplemento priklausomas citotoksinis poveikis (CDC) prisijungiant C1q ir nuo antikūnų priklausomas ląstelinis citotoksinis poveikis (ADCC), dalyvaujant vienam ar daugiau granulocitų, makrofagų ir NK ląstelių paviršiaus Fcγ receptorių. Išsiaiškinta, kad rituksimabo prisijungimas prie B limfocitų paviršiaus antigeno CD20 sukelia ląstelės žūtį ir apoptozės būdu.

Farmakodinaminis poveikis

Periferinių B ląstelių skaičius pasidaro mažesnis už normalų po pirmosios MabThera dozės. Nuo piktybinių kraujo ligų gydytų pacientų B ląstelių skaičius pradeda atsistatinėti po 6 mėnesių, o baigus gydymą paprastai grįžta į normalų lygį per 12 mėnesių, nors kai kuriems pacientams tai gali trukti ilgiau (atsistatymo laiko mediana yra iki 23 mėnesių po indukcinio gydymo). Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų periferiniame kraujyje artimiausias B ląstelių mažėjimas pastebimas po dviejų 1000 mg MabThera infuzijų kas 14 dienų. Periferinių B ląstelių skaičius pradeda didėti nuo 24 savaitės, o daugumai pacientų populiacija atsinaujina po 40 savaičių tiek po gydymo vien MabThera, tiek jo deriniu su metotreksatu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ne Hodžkino limfomos gydymo po oda leidžiama MabThera farmacine forma klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ne Hodžkino limfomos gydymo po oda leidžiama MabThera farmacine forma klinikinis veiksmingumas ir saugumas yra pagrįstas III fazės klinikinio tyrimo (SABRINA BO22334), kuriame dalyvavo folikuline limfoma (FL) sirgę pacientai, ir Ib fazės dozės nustatymo bei dozės patvirtinimo tyrimo (SparkThera BP22333), kuriame dalyvavo FL sirgę pacientai, duomenimis. BP22333 tyrimo rezultatai pateikiami 5.2 skyriuje.

BO22334 (SABRINA) tyrimas

Atliktas dviejų etapų, III fazės, tarptautinis, daugiacentris, atsitiktinių imčių, kontroliuojamasis, atviras klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo anksčiau negydyti folikuline limfoma sirgę pacientai; tyrimo tikslas buvo įvertinti neprastesnės farmakokinetinės savybės, o taip pat ne prastesnius po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos veiksmingumą ir saugumą, vaistinio preparato skiriant kartu su CHOP arba CVP chemoterapija bei lyginant su į veną leidžiamos MabThera farmacinės formos, skiriamos kartu su CHOP arba CVP chemoterapija, savybėmis.

Pirmojo tyrimo etapo tikslas buvo nustatyti rituksimabo poodinės injekcijos dozę, kurią vartojant susidarytų panaši C_{trough} koncentracija serume, lyginant su į veną leidžiamos MabThera farmacinės formos vartojimu, vaistinio preparato skiriant indukciniam gydymui kartą kas 3 savaites (žr. 5.2 skyrių).

Į pirmąjį tyrimo etapą buvo įtraukti anksčiau negydyti pacientai ($n = 127$), sirgę CD20 antigenui teigiama, 1, 2 ar 3a piktybiškumo laipsnio folikuline limfoma (FL).

Antrojo tyrimo etapo tikslas buvo surinkti papildomų po oda leidžiamo rituksimabo veiksmingumo ir saugumo duomenų bei juos palyginti su į veną leidžiamo rituksimabo duomenimis, skiriant 1-ojo etapo metu patvirtintą 1 400 mg dozę po oda. Į antrąjį tyrimo etapą buvo įtraukti anksčiau negydyti pacientai, sirgę CD20 antigenui teigiama, 1, 2 ar 3a piktybiškumo laipsnio folikuline limfoma ($n = 283$).

Bendrasis abiejų etapų tyrimo planas buvo identiškas, o pacientai atsitiktine tvarka buvo paskirti į vieną iš dviejų toliau nurodytų grupių.

- MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos vartojimo grupė ($n = 205$): jiems buvo paskirtas pirmasis ciklas į veną leidžiamos MabThera farmacinės formos ir vėliau 7 ciklai MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos kartu su iki 8 ciklų CHOP ar CVP chemoterapijos, kuri buvo skiriama kartą kas 3 savaites.

Buvo skiriama įprasta 375 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto MabThera į veną leidžiamos farmacinės formos dozė.

MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos buvo skiriama fiksuota 1 400 mg dozė.

Pacientai, kuriems buvo nustatytas bent dalinis atsakas (DA), buvo paskirtas palaikomasis gydymas po oda leidžiama MabThera farmacine forma kartą kas 8 savaites 24 mėnesiams.

- MabThera į veną leidžiamos farmacinės formos vartojimo grupė ($n = 205$): pacientams buvo paskirti 8 ciklai MabThera intraveninių infuzijų kartu su iki 8 ciklų CHOP ar CVP chemoterapija, kuri buvo skiriama kartą kas 3 savaites. Buvo skiriama įprasta 375 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto MabThera į veną leidžiamos farmacinės formos dozė.

Pacientai, kuriems buvo nustatytas bent DA, buvo paskirtas palaikomasis gydymas į veną leidžiama MabThera farmacine forma kartą kas 8 savaites 24 mėnesiams.

Bendrai išanalizavus 1-ajame ir 2-ajame SABRINA tyrimo etapuose dalyvavusių 410 pacientų duomenis, nustatytas bendrojo atsako dažnis pateikiamas 2 lentelėje.

2 lentelė. Klinikinio tyrimo SABRINA (BO22334) (ketintų gydyti pacientų grupėje, angl. *Intent-to-Treat Population*) veiksmingumo rezultatai

		Apibendrinti 1-ojo ir 2-ojo etapų duomenys N = 410	
		I veną leidžiama rituksimabo farmacinė forma (N = 205)	Po oda leidžiama rituksimabo farmacinė forma (N = 205)
BAD^a	Apskaičiuotasis dažnis	84,9 % (n = 174)	84,4 % (n = 173)
	95 % PI	[79,2 %; 89,5 %]	[78,7 %; 89,1 %]
VAD^a	Apskaičiuotasis dažnis	31,7 % (n = 65)	32,2 % (n = 66)
	95 % PI	[25,4 %; 38,6 %]	[25,9 %; 39,1 %]
IBP^b	Pacientų, kuriems pasireiškė IBLP reiškinys, dalis	34,6 % (n = 71)	31,7 % (n = 65)
IBP^b	Rizikos santykis (95 % PI)	0,90 [0,64 %; 1,26 %]	

BAD – Bendrasis atsako dažnis

VAD – Visiško atsako dažnis

IBP - Išgyvenamumas be progresavimo (pacientų dalis, kurie dėl bet kokios priežasties patyrė reiškinį, ligos progresavimą ar atkrytį arba mirė)

^a – indukcijos etapo pabaigoje

^b – galutinės analizės metu (stebėsenos mediana 58 mėnesiai)

Žvalgomoji analizė parodė, kad atsako dažniai pacientų pogrupiuose pagal kūno paviršiaus plotą, skirtą chemoterapiją ir lytį reikšmingai nesiskyrė nuo ITT populiacijos duomenų.

Imunogeniškumas

MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos kūrimo programos duomenys rodo, kad vaistinio preparato leidžiant po oda antikūnų prieš rituksimabą (HACAs) susidarymas yra panašus į antikūnų susidarymą vaistinio preparato leidžiant į veną. SABRINA (BO22334) tyrimo metu nustatyta, kad dėl tiriamojo vaistinio preparato vartojimo atsiradusių ar padaugėjusių antikūnų prieš rituksimabą nustatymo dažnis po oda leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų grupėje ir į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų grupėje buvo mažas ir panašus (atitinkamai 2 %, lyginant su 1,9 %). Dėl tiriamojo vaistinio preparato vartojimo atsiradusių ar padaugėjusių antikūnų prieš rHuPH20 nustatymo dažnis buvo 8 % į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų grupėje, lyginant su 15 % dažniu po oda leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų grupėje, ir nė vienam pacientui, kuriam buvo nustatyta antikūnų prieš rHuPH20, nebuvo rasta neutralizuojančių antikūnų. Antikūnų prieš rituksimabą ar prieš rHuPH20 nustatymas pastebimos įtakos vaistinio preparato saugumui ir veiksmingumui nedarė.

Bendroji pacientų, kuriems buvo nustatoma anti-rHuPH20 antikūnų, dalis išliko iš esmės tokia pati abejose grupėse viso stebėjimo laikotarpio metu. Klinikinė antikūnų prieš rituksimabą anti-rHuPH20 antikūnų susidarymo reikšmė po MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos vartojimo nėra žinoma. Antikūnų prieš rituksimabą ar prieš rHuPH20 nustatymas pastebimos įtakos vaistinio preparato saugumui ir veiksmingumui nedarė.

Ne Hodžkino limfomos gydymo MabThera koncentratu infuziniam tirpalui klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Folikulinė limfoma

Pradinis gydymas derinant su chemoterapija

Atliekant atvirą randomizuotą tyrimą, 322 anksčiau negydyti pacientai, sergantys folikuline limfoma, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti vienu iš dviejų būdų: CVP chemoterapija – ciklofosfamidą po 750 mg/m², vinkristiną po 1,4 mg/m² (bet ne daugiau kaip 2 mg) pirmąją dieną ir prednizolonu po 40 mg/m² per parą pirmąją–penktąją dienomis kas 3 savaites (iš viso 8 ciklai) arba MabThera po 375 mg/m² kartu su CVP (R–CVP grupė). MabThera buvo infuzuojama pirmąją kiekvieno gydymo ciklo dieną. Iš viso gydytas 321 pacientas (162 – R–CVP, 159 – CVP) ir analizuotas gydymo veiksmingumas. Stebėjimo trukmės mediana buvo 53 mėnesiai. R–CVP buvo aiškiai pranašesnis už CVP pagal pagrindinę vertinamąją baigtį – laiką iki gydymo veiksmingumo išnykimo (atitinkamai 27 ir 6,6 mėnesio, $p < 0,0001$ pagal *log-rank* testą). Dalis pacientų, kurių navikas reagavo į gydymą (VA, nVA (nepatvirtintas VA), DA), R–CVP grupėje buvo daug didesnė (80,9%) negu CVP grupėje (57,2%, $p < 0,0001$ chi kvadrato būdu). Gydymas R–CVP reikšmingai pailgino laiką iki ligos progresavimo arba mirties, palyginti su gydymu CVP – atitinkamai 33,6 mėnesio ir 14,7 mėnesio ($p < 0,0001$ pagal *log-rank* testą). Atsako trukmės mediana R–CVP grupėje buvo 37,7 mėnesio, o CVP grupėje – 13,5 mėnesio ($p < 0,0001$ pagal *log-rank* testą).

Bendrojo išgyvenimo skirtumas tarp gydymo grupių buvo kliniškai reikšmingas ($p = 0,029$ pagal *log-rank* testą, stratifikuotą pagal centrą): po 53 mėnesių R–CVP grupėje išgyveno 80,9 %, o CVP grupėje – 71,1 % pacientų.

Kitų trijų atsitiktinės atrankos tyrimų, kuriuos atliekant MabThera buvo derinamas ne su CVP, o kitokiais chemoterapijos būdais (CHOP, MCP, CHVP/interferonas- α), rezultatai taip pat parodė reikšmingą atsako dažnio, nuo laiko priklausomų parametrų ir bendrojo išgyvenimo pagerėjimą. Pagrindiniai visų keturių tyrimų rezultatai pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Pagrindiniai suminiai keturių III fazės atsitiktinių imčių tyrimų rezultatai folikulinės limfomos gydymo MabThera kartu su skirtingais chemoterapijos būdais vertei nustatyti

Tyrimas	Gydymas, n	Stebėjimo trukmės mediana, mėnesiai	Bendrojo atsako dažnis, %	Visiškas atsakas, %	Vidutinis LIVI/IBP/IBI, mėnesiai	BI dažnis, %
M39021	CVP, 159 R–CVP, 162	53	57 81	10 41	Vidutinis LIP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 mėn. 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP, 205 R–CHOP, 223	18	90 96	17 20	Vidutinis LIVI: 2,6 metų Nepasiektas $p < 0,001$	18 mėn. 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP, 96 R–MCP, 105	47	75 92	25 50	Vidutinis IBP: 28,8 Nepasiektas $p < 0,0001$	48 mėn. 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP–IFN, 183 R–CHVP–IFN, 175	42	85 94	49 76	Vidutinis IBI: 36 Nepasiektas $p < 0,0001$	42 mėn. 84 91 $p = 0,029$

IBI – išgyvenimas be įvykio

LIP – laikas iki progresavimo arba mirties

IBP – išgyvenimas be progresavimo

LIVI – laikas iki gydymo veiksmingumo išnykimo

BI dažnis – išgyvenimo dažnis analizės laikotarpiu

Palaikomasis gydymas

Anksčiau negydyta folikulinė limfoma

Atliekant prospektyvų atvirą tarptautinę daugiacentrį III fazės tyrimą, tyrėjų pasirinkimu 1193 anksčiau negydyta toli pažengusia folikuline limfoma sergantys pacientai buvo gydomi indukcinė terapija R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) arba R-FCM (n = 44). Iš viso 1078 pacientų indukcinis gydymas buvo veiksmingas; iš jų 1018 atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į palaikomojo gydymo MabThera (n = 505) arba stebėjimo (n = 513) grupes. Abi grupės buvo gerai subalansuotos pagal pradinį duomenis ir ligos būklę. Palaikomojo gydymo MabThera būdas: viena šio vaistinio preparato infuzija po 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto kas 2 mėnesius iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus.

Buvo atlikta iš anksto apibrėžta pirminė duomenų analizė praėjus stebėjimo laikotarpiui, kurio mediana buvo 25 mėn. po atsitiktinio suskirstymo. Analizės metu nustatyta, kad anksčiau negydytos folikulinės limfomos palaikomasis gydymas MabThera kliniškai svarbiai ir statistiškai reikšmingai pagerino pagrindinę vertinamąją baigtį (angl. *primary endpoint*) – tyrėjo įvertintą išgyvenimą be progresavimo (IBP), palyginti su stebėjimu (4 lentelė).

Pirminės analizės metu taip pat buvo nustatyta reikšminga palaikomojo gydymo MabThera nauda pagal antrines vertinamąsias baigtis (angl. *secondary endpoints*): išgyvenimą be įvykio (IBĮ), laiką iki kito limfomos gydymo (LIKLG), laiką iki kitos chemoterapijos (LIKC) ir bendrąjį atsako dažnį (BAD) (4 lentelė).

Šiame klinikiniame tyrime dalyvavusių pacientų ilgesnio stebėjimo laikotarpio (kurio trukmės mediana buvo 9 metai) duomenys patvirtino ilgalaikę palaikomojo gydymo MabThera naudą šiems rodikliams: IBP, IBĮ, LIKLG bei LIKC (4 lentelė).

4 lentelė. Palaikomojo gydymo MabThera veiksmingumo rezultatų apžvalga, palyginti su stebėjimu, įvertinus duomenis protokole apibrėžtos pirminės analizės metu ir po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 9 metai (galutinės analizės metu)

	Pirminė analizė (stebėjimo mediana: 25 mėnesiai)		Galutinė analizė (stebėjimo mediana: 9.0 metų)	
	Stebėjimas N = 513	MabThera N = 505	Stebėjimas N = 513	MabThera N = 505
Pagrindinė vertinamoji baigtis Išgyvenimas be progresavimo (mediana) <i>log-rank</i> p reikšmė rizikos santykis (95 % PI) rizikos sumažėjimas	NP	NP	4,06 metų	10,49 metų
	< 0,0001 0,50 (0,39; 0,64) 50 %		< 0,0001 0,61 (0,52; 0,73) 39 %	
Antrinės vertinamosios baigtys Bendrasis išgyvenimas (mediana) <i>log-rank</i> p reikšmė rizikos santykis (95 % PI) rizikos sumažėjimas	NP	NP	NP	NP
	0,7246 0,89 (0,45; 1,74) 11 %		0,7948 1,04 (0,77; 1,40) -6 %	
Išgyvenimas be įvykio (mediana) <i>log-rank</i> p reikšmė rizikos santykis (95 % PI) rizikos sumažėjimas	38 mėnesiai	NP	4,04 metų	9,25 metų
	< 0,0001 0,54 (0,43; 0,69) 46 %		< 0,0001 0,64 (0,54; 0,76) 36 %	
LIKLG (mediana) <i>log-rank</i> p reikšmė rizikos santykis (95 % PI) rizikos sumažėjimas	NP	NP	6,11 metų	NP
	0,0003 0,61 (0,46; 0,80) 39 %		<0,0001 0,66 (0,55; 0,78) 34 %	
LIKC (mediana) <i>log-rank</i> p reikšmė rizikos santykis (95 % PI) rizikos sumažėjimas	NP	NP	9,32 metų	NP
	0,0011 0,60 (0,44; 0,82) 40 %		0,0004 0,71 (0,59; 0,86) 39 %	
Bendrasis atsako dažnis* <i>chi</i> -kvadrato testo p reikšmė šansų santykis (95 % PI)	55 %	74 %	61 %	79 %
	< 0,0001 2,33 (1,73; 3,15)		< 0,0001 2,43 (1,84; 3,22)	
Visiško atsako (VA/VAu) dažnis* <i>chi</i> -kvadrato testo p reikšmė šansų santykis (95 % PI)	48 %	67 %	53 %	72 %
	< 0,0001 2,21 (1,65; 2,94)		< 0,0001 2,34 (1,80; 3,03)	

* Palaikomojo gydymo arba stebėjimo pabaigoje; galutinės analizės rezultatai pagrįsti stebėjimo laikotarpio, kurio mediana buvo 73 mėnesiai, duomenimis.

NP – nepasiektas klinikinio stebėjimo pabaigoje; LIKC – laikas iki kitos chemoterapijos; LIKLG – laikas iki kito limfomos gydymo.

Nustatyta pastovi palaikomojo gydymo MabThera nauda visuose iš anksto apibrėžtuose tirtuose pogrupiuose: pagal lytį (vyrai, moterys), amžių (< 60 metų, ≥ 60 metų), FLIPI (angl. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) balą (≤ 1, 2 arba ≥ 3), indukcinį gydymą (R–CHOP, R–CVP arba R–FCM) ir nepriklausomai nuo atsako į indukcinį gydymą (VA, nVA arba DA). Palaikomojo gydymo naudos tiriamosios analizės duomenimis, senyviems pacientams (> 70 metų) poveikis buvo mažesnis, tačiau tiriamoji grupė buvo maža.

Recidyvuojanti ar atspari folikulinė limfoma

Atliekant prospektyvų atvirą tarptautinį daugiacentrį III fazės tyrimą, 465 pacientai, sergantys recidyvavusia ar gydymui atsparia folikuline limfoma, pirmojoje fazėje atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į dvi gydymo grupes: pagal CHOP schemą (ciklofosfamidą, doksorubiciną, vinkristiną, prednizoloną; n = 231) arba MabThera ir CHOP (R–CHOP; n = 234). Abi gydymo grupės buvo gerai suderintos pagal pradinius duomenis ir ligos būklę. 334 pacientai, kuriems po indukcinės terapijos įvyko visiška arba dalinė remisija, antrojoje fazėje atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į palaikomojo gydymo MabThera (n = 167) arba stebėjimo grupę (n = 167). Palaikomojo gydymo

MabThera būdas: viena MabThera infuzija po 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto kas 3 mėnesius iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus.

Galutinei veiksmingumo analizei imti visi pacientai, atsitiktinai suskirstyti į grupes abiejose tyrimo dalyse. Po stebėjimo laiko, kurio mediana 31 mėn., recidyvuojančia ar gydymui atsparia folikuline limfoma sergančių pacientų, indukcijos fazėje gydytų pagal R-CHOP schemą, būklė žymiai pagerėjo, palyginti su gydytų pagal CHOP schemą (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Indukcijos fazė: gydymo pagal CHOP ir R-CHOP schemas veiksmingumo palyginimas (stebėjimo trukmės mediana – 31 mėnuo)

	CHOP	R-CHOP	p reikšmė	Rizikos sumažėjimas ¹⁾
Pirminis veiksmingumas				
BA ²⁾	74 %	87 %	0,0003	NP
VA ²⁾	16 %	29 %	0,0005	NP
DA ²⁾	58 %	58 %	0,9449	NP

¹⁾ Įverčiai apskaičiuoti pagal rizikos santykį

²⁾ Paskutinis naviko atsakas, įvertintas tyrėjo. Pirminis statistinis atsako testas buvo trendo testas, lyginant VA su DA ir su atsako nebuvimu ($p < 0,0001$)

Santrumpos: NP – nepasiekiamas; BA – bendrasis atsakas; VA – visiškas atsakas; DA – dalinis atsakas

Pacientų, suskirstytų palaikomojo gydymo fazei, stebėjimo laiko mediana buvo 28 mėnesiai, skaičiuojant nuo suskirstymo laiko. Palaikomasis gydymas MabThera kliniškai svarbiai ir statistiškai reikšmingai pagerino pagrindinę vertinamąją baigtį – IBP (laiką nuo palaikomojo gydymo pradžios iki atkryčio, ligos progresavimo arba mirties), palyginti su vien stebėjimu ($p < 0,0001$ pagal *log-rank* testą). IBP mediana palaikomojo gydymo MabThera grupėje buvo 42,2 mėnesio, o stebimojoje grupėje – 14,3 mėnesio. Cox regresijos analizės duomenimis, palaikomasis gydymas MabThera ligos progresavimo ar mirties riziką sumažino 61 %, lyginant su stebėjimu (95 % PI 45 % – 72 %). *Kaplan–Meier* būdu nustatytas dažnis be progresavimo po 12 mėnesių palaikomojo gydymo MabThera grupėje buvo 72 %, o stebimojoje grupėje – 57 %. Bendrojo išgyvenamumo analizė patvirtino reikšmingą palaikomojo gydymo MabThera naudą, palyginti su vien stebėjimu ($p = 0,0039$ pagal *log-rank* testą). Palaikomasis gydymas MabThera mirties riziką sumažino 56 % (95 % PI 22 % – 75 %).

6 lentelė. Palaikomojo gydymo fazė: gydymo MabThera ir stebėjimo veiksmingumo rezultatai (stebėjimo laiko mediana – 28 mėnesiai)

Veiksmingumo rodmuo	Vidutinis laikas iki įvykio (mėnesiais) pagal Kaplan–Meier įvertį			Rizikos sumažėjimas
	Stebėjimas (N = 167)	MabThera (N = 167)	Log–rank p reikšmė	
Išgyvenimas be progresavimo (IBP)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Bendrasis išgyvenimas	NP	NP	0,0039	56 %
Laikas iki naujo limfomos gydymo	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Išgyvenimas be ligos ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Pograpių analizė IBP				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
R–CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
VA	14,3	52,8	0,0008	64 %
DA	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
BI				
CHOP	NP	NP	0,0348	55 %
R–CHOP	NP	NP	0,0482	56 %

NP – nepasiekta; ^a tinka tik pacientams, kuriems gautas VA

Palaikomojo gydymo MabThera nauda patvirtinta visuose tirtuose pogrupiuose, nepriklausomai nei nuo indukcijos schemos (CHOP ar R–CHOP), nei nuo atsako į indukcinį gydymą laipsnio (VA ar DA) (6 lentelė). Palaikomasis gydymas MabThera reikšmingai pailgino vidutinį IBP tiek po veiksmingo indukcinio gydymo pagal CHOP schemą (vidutinis IBP 37,5 mėnesio, palyginti su 11,6 mėnesio, $p < 0,0001$), tiek pagal R–CHOP indukcinę schemą (vidutinis IBP 51,9 mėnesio, palyginti su 22,1 mėnesio, $p = 0,0071$). Nors pogrupiai buvo nedideli, palaikomasis gydymas MabThera buvo aiškiai naudingas bendrojo išgyvenimo požiūriu tiek po veiksmingo gydymo pagal CHOP schemą, tiek pagal R–CHOP schemą, tačiau šiems rezultatams patvirtinti reikia ilgesnio stebėjimo.

Difuzinė didelių B ląstelių ne Hodžkino limfoma

Atliekant randomizuotą nekoduotą tyrimą, 399 anksčiau negydyti senyvi pacientai (nuo 60 iki 80 metų), sergantys difuzine didelių B ląstelių limfoma, buvo gydomi pagal standartinę CHOP schemą: ciklofosfamidą po 750 mg/m², doksorubiciną po 50 mg/m², vinkristiną po 1,4 mg/m² (ne daugiau kaip 2 mg) pirmą dieną ir prednizoloną po 40 mg/m² per parą pirmą–penktą dienomis kas tris savaites, iš viso aštuoniais ciklais, arba MabThera po 375 mg/m² kartu su CHOP (R–CHOP). MabThera infuzija buvo daroma pirmąją gydymo ciklo dieną.

Galutinai veiksmingumas buvo vertinamas pagal visų randomizuotų pacientų gydymo rezultatus (197 – gydytų pagal CHOP, 202 – pagal R–CHOP schemą). Pacientai buvo stebimi vidutiniškai 31 mėnesį. Abi pacientų grupės buvo gana tolygios pagal pradinį ligos požymius ir pacientų būklę. Galutinė analizė patvirtino, kad gydant pagal R–CHOP schemą kliniškai ir statistiškai reikšmingai pailgėjo išgyvenimas be svarbių įvykių (tai pirminis veiksmingumo rodiklis; svarbiais įvykiais buvo laikoma mirtis, limfomos recidyvas arba progresavimas, taip pat pradėtas naujas limfomos gydymo būdas) ($p = 0,0001$). Kaplan–Meier būdu įvertintas vidutinis laikas be svarbių įvykių R–CHOP gydymo grupėje buvo 35 mėnesiai, o CHOP grupėje – 13 mėnesių, t. y., rizika sumažėjo 41 %. Po 24 mėnesių bendrasis R–CHOP grupės pacientų išgyvenimas buvo 68,2 %, o CHOP grupės – 57,4 %.

Tolesnė bendrojo išgyvenimo analizė vidutiniškai po 60 mėnesių stebėjimo patvirtino palankų R–CHOP poveikį, palyginti su CHOP ($p = 0,0071$), – rizika sumažėjo 32 %.

Visų antrinių rodiklių (atsako dažnio, išgyvenimo be progresavimo, išgyvenimo be ligos, atsako trukmės) analizė patvirtino R–CHOP gydymo veiksmingumą, palyginti su CHOP. Visiško atsako dažnumas po 8 ciklų R–CHOP grupėje buvo 76,2 %, o CHOP grupėje – 62,4 % ($p = 0,0028$). Ligos progresavimo rizika sumažėjo 46 %, recidyvo rizika – 51 %. Visuose pacientų pogrupiuose (pagal lytį, amžių, IPI atsižvelgiant į amžių, Ann Arbor stadiją, ECOG, β_2 –mikroglobulino, LDH, albumino koncentraciją, B simptomus, naviko dydį, židinius ne limfmazgiuose, kaulų čiulpų pažeidimą) išgyvenimo be svarbių įvykių ir bendrojo išgyvenimo rizikos santykis (R–CHOP palyginti su CHOP) buvo atitinkamai mažesnis kaip 0,83 ir 0,95. Pagal IPI atsižvelgiant į amžių pagerėjo tiek didelės, tiek mažos rizikos pacientų ligos baigtis.

Klinikinių laboratorinių tyrimų duomenys

Ištyrus 67 pacientus, HAMA nerasta. Ištyrus 356 pacientus, ADA reakcija buvo teigiama 1,1 % (4) pacientų organizme.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti rituksimabo tyrimų su visais folikuline limfoma sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Farmakokinetinės rituksimabo savybės, po oda suleidus vienkartinę MabThera 375 mg/m², 625 mg/m² ir 800 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę, buvo palygintos su savybėmis į veną suleidus MabThera 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę FL sergantiems pacientams. Po vaistinio preparato leidimo po oda, rituksimabo absorbcija yra lėta, o didžiausia koncentracija susidaro maždaug po 3 dienų nuo vaistinio preparato vartojimo. Remiantis farmakokinetikos duomenų analize, apskaičiuotas absoliutus vaistinio preparato biologinis prieinamumas yra 64,6 %. Rituksimabo ekspozicija didėja proporcingai po oda suvartotai dozei nuo 375 mg/m² iki 800 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozių intervale. Abiejų farmacinių formų farmakokinetikos rodikliai, pavyzdžiui, vaistinio preparato klirensas, pasiskirstymo tūris ir pusinės eliminacijos laikas buvo panašūs.

BP22333 (SparkThera) tyrimas

Buvo atliktas dviejų etapų Ib fazės klinikinis tyrimas, norint ištirti po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos farmakokinetines savybes, saugumą ir toleravimą folikuline limfoma (FL) sergantiems pacientams, vaistinio preparato skiriant palaikomajam gydymui.

Antrojo tyrimo etapo metu fiksuota 1 400 mg MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos dozė buvo skiriama injekcijos po oda būdu palaikomajam gydymui po mažiausiai vieno gydymo MabThera į veną leidžiama farmacine forma kurso FL sergantiems pacientams, kuriems ankstesnis indukcinis gydymas į veną leidžiama MabThera farmacine forma buvo veiksmingas.

Numanomo C_{max} rodiklio medianų palyginimo skiriant MabThera po odą leidžiamos ir į veną leidžiamos farmacinių formų duomenys apibendrinami 7 lentelėje.

7 lentelė. BP22333 (SparkThera) tyrimas: MabThera po oda leidžiamos ir į veną leidžiamos farmacinių formų farmakokinetikos rodiklių palyginimas – absorbcija

	MabThera po oda leidžiama farmacinė forma	MabThera į veną leidžiama farmacinė forma
Numanomo C_{max} rodiklio mediana (q2m) mkg/ml	201	209
Numanomo C_{max} rodiklio mediana (q3m) mkg/ml	189	184

T_{max} rodiklio mediana MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos vartojusių pacientų organizme buvo maždaug 3 dienos, lyginant su T_{max} rodikliu, pasiekiamu į veną leidžiamos farmacinės formos intraveninės infuzijos pabaigoje arba panašiu metu.

BO22334 (SABRINA) tyrimas

Fiksuota 1 400 mg MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos dozė buvo skiriama po oda 6 ciklus kas 3 savaites indukcinio gydymo metu, po pirmojo gydymo į veną leidžiama MabThera farmacine forma kurso skiriant anksčiau negydytiems FL sergantiems pacientams kartu su chemoterapija. Rituksimabo C_{max} serume rodiklis 7-ojo ciklo metu abeiose pacientų grupėse buvo panašus, o geometrinių vidurkių (CV%) reikšmės į veną leidžiamos ir po oda leidžiamos farmacinių formų grupėse buvo, atitinkamai, 250,63 (19,01) mkg/ml ir 236,82 (29,41) mkg/ml bei atitinkamas geometrinių vidurkių santykis ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) buvo 0,941 (90 % PI: 0,872; 1,015).

Pasiskirstymas ir Eliminacija

BP22333 ir BO22334 tyrimų metu nustatyti geometriniai C_{trough} rodiklio vidurkiai ir geometriniai AUC_{τ} rodiklio vidurkiai apibendrinami 8 lentelėje.

8 lentelė. MabThera po oda leidžiamos ir į veną leidžiamos farmacinių formų farmakokinetikos rodiklių palyginimas – pasiskirstymas ir eliminacija

BP22333 (SparkThera) tyrimas				
	Geometrinis C_{trough} rodiklio vidurkis (q2m) mkg/ml	Geometrinis C_{trough} rodiklio vidurkis (q3m) mkg/ml	Geometrinis AUC_{τ} cycle 2 (q2m) rodiklio vidurkis mkg.para/ml	Geometrinis AUC_{τ} cycle 2 (q3m) rodiklio vidurkis mkg.para/ml
MabThera po oda leidžiama farmacinė forma	32,2	12,1	5430	5320
MabThera į veną leidžiama farmacinė forma	25,9	10,9	4012	3947
BO22334 (SABRINA) tyrimas				
	Geometrinis C_{trough} rodiklio reikšmės prieš skiriant dozę 8-ojo ciklo metu vidurkis mkg/ml		Geometrinis AUC rodiklio reikšmės 7-ojo ciklo metu vidurkis mkg.para/ml	
MabThera po oda leidžiama farmacinė forma	134,6		3778	
MabThera į veną leidžiama farmacinė forma	83,1		2734	

Atlikus populiacinę farmakokinetikos savybių analizę 399 folikuline limfoma sirgusiems pacientams, kuriems MabThera buvo skirta po oda ir (arba) į veną, buvo skirta viena ar keletas MabThera infuzijų monoterapijos būdu arba derinyje su chemoterapija, nustatyta, kad apskaičiuotieji populiaciniai nespēcificinio klirensa (CL₁), tikėtina nuo B ląstelių ar naviko išplitimo priklausomo pradinio specifinio klirensa (CL₂) ir pasiskirstymo centriniėje terpėje tūrio (V₁) rodikliai buvo, atitinkamai, 0,200 litro per parą, 0,398 litro per parą ir 4,54 litro per parą. Apskaičiuotoji galutinės pusinės eliminacijos laiko, vartojant MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos, mediana buvo 34 paros (svyravo nuo 18,9 paros iki 87,1 paros). Analizės duomenų rinkinyje buvo 81363 kiekybiškai įvertinami mėginiai iš 399 pacientų, kuriems rituksimabo buvo skiriama po oda ir (arba) į veną BP22333 tyrimo metu.

Specialios pacientų grupės

BO22334 klinikinio tyrimo metu buvo pastebėta kūno paviršiaus ploto (KPP) įtaka 7-ojo ciklo metu nustatytam 1 400 mg kartą kas 3 savaites po oda leidžiamos rituksimabo dozės ir 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto kartą kas 3 savaites į veną leidžiamos rituksimabo dozės ekspozicijų santykiui, o C_{trough} rodiklių santykiai pacientams, kuriems nustatytas mažas, vidutinis ir didelis KPP, buvo atitinkamai 2,29, 1,31 ir 1,41 (mažas KPP ≤ 1,70 m², 1,70 m² < vidutinis KPP < 1,90 m², didelis KPP ≥ 1,90 m²). Atitinkami AUC_τ rodiklių santykiai buvo 1,66, 1,17 ir 1,32.

Nenustatyta kliniškai reikšmingos rituksimabo farmakokinetikos rodiklių priklausomybės nuo amžiaus ir lyties duomenų.

Antikūnų prieš rituksimabą nustatyta tik 22 pacientų organizme, ir jie nesukėlė jokio kliniškai reikšmingo klirensa (vertinamo nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai) padidėjimo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Rituksimabas labai specifiškas B ląstelių CD20 antigenui. Toksiškumo *cynomolgus* beždžionėms tyrimo duomenimis, kitokio poveikio nepastebėta, išskyrus tą farmakologinį poveikį, kurio tikėtasi, – B ląstelių skaičiaus sumažėjimą periferiniame kraujyje ir limfiniame audinyje.

Atlikta toksinio poveikio *cynomolgus* beždžionių raidai tyrimų, skiriant iki 100 mg/kg kūno svorio dozes (vaistinio preparato skirta 20–50 nėštumo dienomis); jokio rituksimabo toksinio poveikio vaisiams nenustatyta. Tačiau pastebėtas nuo dozės priklausomas farmakologinis B ląstelių skaičiaus sumažėjimas vaisių limfoidiniuose organuose, kuris išliko po gimimo; kartu buvo sumažėjusi naujagimių gyvūnų IgG koncentracija. Šių gyvūnų B ląstelių skaičius sunormalėjo per 6 mėnesius po gimimo ir netrikdė reakcijos į imunizaciją.

Įprastų tyrimų mutageniniam poveikiui įvertinti neatlikta, kadangi tokie tyrimai šiai molekulei nėra aktualūs. Ilgalaikių gyvūnų tyrimų siekiant nustatyti, ar rituksimabas pasižymi kancerogeniškumu, neatlikta.

Specifinių tyrimų, siekiant nustatyti rituksimabo arba rHuPH20 poveikį vaisingumui, neatlikta.

Apskritai, su *cynomolgus* beždžionėmis atliktų toksinio poveikio tyrimų metu, žalingo poveikio patinų ar patelių reprodukcijos organams nenustatyta. Be to, nenustatyta rHuPH20 poveikio spermos kokybei.

Atlikus poveikio pelių embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimus, nustatyta, kad skiriant rHuPH20 sumažėjo vaisių kūno svoris ir sumažėjo implantacijų skaičius, kai sisteminė šios medžiagos ekspozicija reikšmingai viršijo žmonių organizmuose susidarancią terapinių dozių ekspoziciją. Dėl pasireiškiančios sisteminės rHuPH20 ekspozicijos nenustatyta organų susidarymo sutrikimų (t.y., teratogeninio poveikio) duomenų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Rekombinantinė žmogaus hialuronidazė (rHuPH20)
Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
 α, α -trehalozė dihidratas
Metioninas
Polisorbatas 80 (E433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos nesuderinamumo su polipropileno ar polikarbonato švirkštais, nerūdijančio plieno pernešimo ar injekcinėmis adatomis bei polietileno Luer kūgio formos kamščiais nepastebėta.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono
3 metai.

Pirmą kartą atidaryto

Iš flakono įtraukus į švirkštą, MabThera po oda leidžiamas tirpalas išlieka fiziškai ir chemiškai stabilus 48 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje, ir vėliau 8 valandas 30 °C temperatūroje išsklaidytoje saulės šviesoje.

Mikrobiologiniu požiūriu, preparatas turi būti suvartotas nedelsiant. Jeigu iš karto nesuvartojamas, preparatas turi būti ruošiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Už paruošto preparato laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Bespalvio I tipo stiklo flakonas, kuriame yra 1 400 mg/11,7 ml rituksimabo, užkimštas butilo gumos kamščiu, užsandarintas aliuminio dangteliu ir nuplėšiamu rausvos spalvos plastiko disku.

Kiekvienoje kartono dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

MabThera tiekiamas steriliuose nepirogeniniuose vienkartinio vartojimo flakonuose be konservanto. MabThera paruošimui naudokite sterilią adatą ir švirkštą. Prie flakonų yra pridėtas nuplėšiamas lipdukas, kuriame nurodyti vaisto stiprumas, vartojimo būdas ir indikacija. Prieš vartojant šį lipduką reikia nuimti nuo flakono ir priklijuoti prie švirkšto. Būtina griežtai laikytis toliau pateikiamų nurodymų dėl švirkštų ir kitų aštrių medicininių atliekų naudojimo bei tvarkymo:

- niekada negalima pakartotinai naudoti adatų ir švirkštų;
- visas panaudotas adatas ir švirkštus reikia dėti į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę (vienkartinį aštrių daiktų konteinerį).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/98/067/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. birželio 2 d.
Paskutinio perregistravimo data 2008 m. gegužės 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

MabThera 1 600 mg tirpalas poodinei injekcijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml yra 120 mg rituksimabo.

Kiekviename flakone yra 1 600 mg/13,4 ml rituksimabo.

Rituksimabas yra genų inžinerijos būdu pagamintas chimerinis pelės ir žmogaus monokloninių antikūnų preparatas; tai – glikozilintas imunoglobulinas, kurį sudaro žmogaus IgG1 pastoviųjų sričių ir pelės lengvųjų bei sunkiųjų grandinių kintamųjų sričių sekos. Antikūnai gaminami žinduolių (kininių žiurkėnų kiaušidžių) ląstelių suspensijos kultūroje ir gryninami afininės bei jonų mainų chromatografijos metodais, įtraukiant specifinį virusų inaktyvinimą ir šalinimą.

Pagalbinės medžiagos

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus ar opalinis, bespalvis ar gelsvas skystis, kurio pH yra 5,2 – 5,8, o osmoliariškumas – nuo 300 iki 400 mOsmol/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

MabThera kartu su chemoterapija skirtas anksčiau negydyta ir recidyvuojančia ar atsparia lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergantiems pacientams gydyti. Nėra pakankamai duomenų apie pacientų, anksčiau gydytų monokloniniais antikūnais, įskaitant MabThera, arba pacientų, atsparių ankstesniam gydymui MabThera kartu su chemoterapija, gydymo veiksmingumą ir saugumą.

Daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

MabThera turi būti skiriamas atidžiai prižiūrint patyrusiam sveikatos priežiūros specialistui tokioje patalpoje, kurioje yra visos gaivinimo priemonės neatidėliotinai pagalbai teikti (žr. 4.4 skyrių).

Prieš kiekvieną MabThera vartojimą būtina visada skirti premedikaciją, susidedančią iš antipiretiko ir antihistamininio vaistinio preparato (pvz., paracetamolio ir difenhidramino).

Reikia apsvarstyti premedikacijos gliukokortikoidais poreikį tais atvejais, kai MabThera nėra skiriamas kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra ir gliukokortikoidų.

Dozavimas

Rekomenduojama MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos dozė, kuri švirkščijama poodinės injekcijos būdu suaugusiems pacientams, yra fiksuota 1 600 mg dozė, nepriklausomai nuo paciento kūno paviršiaus ploto.

Prieš pradėdant vartoti MabThera poodines injekcijas, visais atvejais visiems pacientams būtina skirti visą MabThera intraveninės infuzijos dozę, naudojant į veną leidžiamą MabThera farmacinę formą (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu iki pakeičiant vaistinio preparato farmacinės formas pacientams nepavyko suvartoti visos MabThera intraveninės infuzijos dozės, šiems pacientams reikia toliau tęsti kitus gydymo kursus į veną leidžiamą MabThera farmacinę formą, kol bus sėkmingai suvartota visa į veną leidžiamą vaistinio preparato dozė.

Todėl vaistinį preparatą pakeisti į po oda leidžiamą MabThera farmacinę formą bus galima tik nuo antrojo ar tolesnio gydymo kurso.

Svarbu patikrinti vaistinio preparato ženklinimą ir įsitikinti, kad pacientui ketinama skirti tinkamus gydymo paskirtus farmacinę formą (leidžiamą į veną arba po oda) ir stiprumą.

MabThera po oda leidžiama farmacinė forma nėra sukurta leisti į veną, todėl jos galima leisti tik po oda. 1 600 mg stiprumo vaistas skirtas leisti po oda tik LLL sergantiems pacientams.

Kad gydant LLL sergančius pacientus sumažėtų naviko irimo sindromo pavojus, per 48 valandas iki gydymo pradžios rekomenduojama profilaktiškai duoti pakankamai skysčių ir skirti urikostatikų. LLL sergantiems pacientams, kurių limfocitų skaičius yra $> 25 \times 10^9/l$, likus nedaug laiko iki MabThera skyrimo rekomenduojama į veną suleisti 100 mg prednizono ar prednizolono, kad sumažėtų ūminės reakcijos į infuziją ir (arba) citokinų išsiskyrimo sindromo pasireiškimo dažnis ir sunkumas.

Rekomenduojamoji MabThera, vartojamo kartu su chemoterapija, dozė anksčiau negydyta ir recidyvuojančia ar atsparia LLL sergantiems pacientams yra: 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto MabThera į veną leidžiamos farmacinės formos dozė, skiriama nulinę pirmojo chemoterapijos ciklo dieną, paskui – MabThera po oda leidžiama farmacinė forma, skiriant fiksuotą 1 600 mg dozę vienam gydymo ciklui, švirkščiant 1–ąją kiekvieno naujo ciklo dieną (iš viso 6 ciklus). Chemoterapija turi būti skiriama po MabThera vartojimo.

Dozės koregavimas gydymo metu

MabThera dozės mažinti nerekomenduojama. Jei MabThera vartojamas kartu su chemoterapija, reikia įprastiniu būdu mažinti chemoterapinių vaistinių preparatų dozes (žr. 4.8 skyrių).

Specialios pacientų grupės

Vaikų populiacija

MabThera saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Senyviems asmenims

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems) dozės keisti nereikia.

Vartojimo metodas

Poodinės injekcijos

MabThera 1 600 mg po oda leidžiamą farmacinę formą reikia skirti tik poodinės injekcijos būdu, vaistinį preparatą suleidžiant per maždaug 7 minutes. Siekiant išvengti adatos užsikimšimo, hipoderminę injekcinę adatą būtina pritvirtinti prie švirkšto tik prieš pat injekcijos atlikimą.

MabThera po oda leidžiamą farmacinę formą reikia sušvirkšti po oda pilvo srityje, vaistinio preparato niekada negalima švirkšti tose srityse, kurių oda paraudusi, sumušta, jautri ar sukietėjusi, arba ten, kur yra apgamų ar randų.

Nėra duomenų apie vaistinio preparato švirkštimą kitose organizmo srityse, todėl vaistinį preparatą reikia leisti tik po oda pilvo srityje.

Gydymo kurso MabThera po oda leidžiama farmacine forma metu kitų po oda vartojamų vaistinių preparatų rekomenduojama geriau skirti kitose organizmo srityse.

Jeigu injekcija laikinai nutraukiama, ją galima toliau tęsti toje pat srityje arba prireikus vaistinį preparatą galima sušvirkšti kitoje vietoje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, pelių baltymams, hialuronidazei arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvios, sunkios infekcijos (žr. 4.4 skyrių). Sunki imuniteto slopinimo būklė.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinio vaistinio preparato atsekamumą, paciento medicininiuose dokumentuose reikia aiškiai įrašyti prekinį paskirto preparato pavadinimą ir serijos numerį.

4.4 skyriuje pateikiama informacija susijusi su MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos vartojimu patvirtintoms indikacijoms „Ne Hodžkino limfomos gydymas“ (1 400 mg stiprumui) ir „Lėtinės limfocitinės leukemijos gydymas“ (1 600 mg stiprumui). Su kitomis vaistinio preparato vartojimo indikacijomis susijusios informacijos ieškokite MabThera į veną leidžiamai farmacinei formai skirtoje PCS.

Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija

MabThera vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) pasireiškimo rizika. Pacientus reikia reguliariai stebėti, ar neatsiranda kokių nors naujų simptomų, taip pat ar neryškėja neurologiniai simptomai ar požymiai, kurie galėtų kelti PDL įtarimą. Jeigu PDL įtariama, gydymą MabThera reikia sustabdyti, kol PDL bus paneigta. Gydytojas praktikas turi vertinti paciento būklę, kad galėtų nustatyti, ar simptomai rodo nervų sistemos disfunkciją; jeigu taip, – ar šie simptomai gali būti būdingi PDL. Atsižvelgiant į klinikinę būklę, gali būti reikalinga neurologo konsultacija.

Jeigu yra bet kokių abejonių, gali reikėti papildomų tyrimų, įskaitant MRT (geriau su kontrastu), JC (*John Cunningham*) viruso DNR tyrimą smegenų skystyje ir kartotinį neurologinės būklės įvertinimą.

Gydytojai turi būti ypač budrūs tų PDL simptomų atžvilgiu, kurių pacientai gali nepastebėti (pvz., pažinimo, nervų sistemos ar psichikos sutrikimų simptomai). Pacientams taip pat reikia patarti apie savo gydymą informuoti partnerį ar globėjus, kadangi jie gali pastebėti simptomus, kurių patys pacientai nepastebi.

Pacientui susirgus PDL, gydymą MabThera būtina nutraukti visam laikui. PDL sergančių pacientų, kurių imunitetas nuslopintas, imuninei sistemai sunormalėjus, pastebėtas būklės stabilizavimas arba pagerėjimas. Kol kas nežinoma, ar anksti nustačius PDL ir nutraukus gydymą MabThera, būklė gali panašiai stabilizuotis ar pagerėti.

Su infuzija ar vaistinio preparato vartojimu susijusios reakcijos

Vartojant MabThera gali pasireikšti su infuzija ar vaistinio preparato skyrimu susijusių reakcijų, kurias gali sukelti citokinų ir (arba) kitų cheminių mediatorių išsilaisvinimas. Citokinų išsiskyrimo sindromo požymiai kliniškai gali būti neatskiriami nuo ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos.

Šio tipo reakcijos, įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą, naviko irimo sindromą ir anafilaksines ar padidėjusio jautrumo reakcijas, aprašomos toliau. Jų pasireiškimas nėra specifiskai susijęs su MabThera vartojimo metodu, ir jų gali būti stebima vartojant abiejų vaistinio preparato farmacinių formų.

MabThera į veną leidžiamai farmacinei formai patekus į rinką, gauta pranešimų apie sunkias mirtį lėmusias su infuzija susijusias reakcijas, kurių pasireiškimo pradžia buvo nuo 30 minučių iki 2 valandų po pirmosios MabThera intraveninės infuzijos skyrimo pradžios. Šios reakcijos pasireiškė kaip plaučių funkcijos sutrikimai, o kai kuriais atvejais kaip greitas naviko irimas ir kiti naviko irimo sindromui būdingi požymiai, be to dar karščiavimas, šaltkrėtis, drebulys, hipotenzija, dilgėlinė, angioneurozinė edema ir kitų simptomų (žr. 4.8 skyrių).

Sunkus citokinų išsiskyrimo sindromas pasireiškia sunkiu dusuliu, dažnai ir bronchų spazmu bei hipoksija kartu su karščiavimu, šaltkrėčiu, drebuliu, dilgėline ir angioneurozine edema. Šis sindromas gali būti susijęs su kai kuriais naviko irimo sindromo požymiais, pavyzdžiui, hiperurikemija, hiperkalemija, hipokalcemija, hiperfosfatemija, ūminiu inkstų nepakankamumu, padidėjusia laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumu; dėl to gali pasireikšti ūminis kvėpavimo nepakankamumas ir ištikti mirtis. Ūminis kvėpavimo nepakankamumas gali būti susijęs su plaučių intersticine infiltracija arba edema, matomomis krūtinės rentgenogramoje. Sindromas dažnai pasireiškia per vieną ar dvi valandas nuo pirmosios infuzijos pradžios. Pacientų, kuriems yra buvęs plaučių nepakankamumas arba navikas infiltruoja plaučius, ligos baigtis gali būti blogesnė, todėl juos reikia gydyti ypač atsargiai. Pasireiškus sunkiam citokinų išsiskyrimo sindromui reikia nedelsiant nutraukti infuziją (žr. 4.2 skyrių) ir pradėti intensyviai gydyti simptomus mažinančiomis priemonėmis. Kadangi po pradinio klinikinių simptomų sumažėjimo paciento būklė vėl gali pablogėti, jį reikia atidžiai stebėti, kol naviko irimo sindromo ir plaučių infiltracijos požymiai praeis arba bus paneigti. Jei požymiams ir simptomams visiškai išnykus pacientas gydomas toliau, sunkus citokinų išsiskyrimo sindromas vėl pasikartoja retai.

Pacientus, kurių navikas labai išplitęs arba kurių kraujyje cirkuliuoja daug ($\geq 25 \times 10^9/l$) piktybinių ląstelių (pvz., LLL sergančius pacientus) ir kuriems gali būti didesnis ypač sunkaus citokinų išsiskyrimo sindromo pavojus, reikia gydyti nepaprastai atsargiai. Atliekant pirmąją infuziją šių pacientų būklę būtina labai atidžiai stebėti. Reikia apsvarstyti, ar šiems pacientams tikslinga sumažinti pirmosios infuzijos greitį arba dozę padalyti ir sulašinti per dvi dienas pirmo ciklo metu ir visų vėlesnių ciklų metu, jei limfocitų kiekis tebėra $> 25 \times 10^9/l$.

Leidžiant pacientams į veną baltymų pasitaiko anafilaksijos ir kitokių padidėjusio jautrumo reakcijų. Skirtingai nuo citokinų išsiskyrimo sindromo, tikroji padidėjusio jautrumo reakcija paprastai įvyksta per keletą minučių nuo infuzijos pradžios. Skiriant MabThera ir pasireiškus alerginei reakcijai, reikia turėti paruoštų vaistinių preparatų, kurių gali nedelsiant prireikti padidėjusio jautrumo reakcijai gydyti, pavyzdžiui, epinefrino (adrenalino), antihistamininių vaistinių preparatų ir gliukokortikoidų. Kliniškai anafilaksijos reakcija gali pasireikšti panašiai kaip citokinų išsiskyrimo sindromas (aprašytas pirmiau). Padidėjusio jautrumo reakcija pasitaiko rečiau negu reakcija į citokinų išsiskyrimą.

Kitos reakcijos, apie kurias gauta keletas pranešimų, buvo miokardo infarktas, prieširdžių virpėjimas, plaučių edema ir ūminė laikina trombocitopenija.

Kadangi vartojant MabThera gali pasireikšti hipotenzija, gali būti tikslinga prieš 12 valandų iki MabThera vartojimo nutraukti gydymą antihipertenziniais vaistais.

Bet kokia su infuzija susijusi nepageidaujama reakcija pastebėta 77 % MabThera į veną leidžiamos farmacinės formos vartojusių pacientų (įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą, susijusį su hipotenzija ir bronchų spazmu, nustatomą 10 % pacientų) (žr. 4.8 skyrių). Nutraukus MabThera infuziją ir gydant temperatūrą mažinančiais, antihistamininiais vaistinėmis preparatais, kartais deguonimi, leidžiant į veną natrio chlorido tirpalo ar bronchus plečiančių vaistinių preparatų, o jei reikia – gliukokortikoidų, nepageidaujamos reakcijos simptomai paprastai išnyksta. Žiūrėkite pirmiau pateiktus citokinų išsiskyrimo sindromo požymius, būdingus ir sunkioms reakcijoms.

Su vaistinio preparato vartojimu susijusių reakcijų pastebėta iki 50 % klinikinių tyrimų metu MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos vartojusių pacientų. Per 24 valandas nuo poodinės injekcijos pasireiškusių reakcijų daugiausia buvo niežtinčioji eritema, bėrimas ir injekcijos vietos reakcijos, pavyzdžiui, skausmas, patinimas ir paraudimas; šios reakcijos paprastai buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo (1-ojo ar 2-ojo sunkumo laipsnių) bei laikinos (žr. 4.8 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos vartojusiems pacientams vietinės odos reakcijos pasireiškė labai dažnai. Jų simptomais buvo skausmas, patinimas, sukietėjimas, kraujosruva, eritema, niežėjimas ir bėrimas (žr. 4.8 skyrių). Kai kurios vietinės odos reakcijos pasireiškė praėjus daugiau kaip 24 valandoms nuo MabThera poodinės injekcijos. Dauguma vietinių po MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos vartojimo pasireiškusių odos reakcijų buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir išnyko be jokio specifinio gydymo.

Prieš pradėdant vartoti MabThera poodines injekcijas, visais atvejais visiems pacientams būtina skirti visą MabThera intraveninės infuzijos dozę, naudojant į veną leidžiamą MabThera farmacinę formą. Didžiausia rizika pasireikšti su vaistinio preparato vartojimu susijusioms reakcijoms paprastai yra pirmojo gydymo ciklo metu. Gydymą pradėdant MabThera intravenine infuzija, bus galima geriau valdyti su vaistinio preparato vartojimu susijusias reakcijas, pvz., lėtinant infuzijos greitį ar nutraukiant vaistinio preparato intraveninę infuziją.

Jeigu iki pakeičiant vaistinio preparato farmacinės formas pacientams nepavyko suvartoti visos MabThera intraveninės infuzijos dozės, šiems pacientams reikia toliau tęsti kitus gydymo kursus į veną leidžiamą MabThera farmacinę formą, kol bus sėkmingai suvartota visa į veną leidžiama vaistinio preparato dozė. Todėl vaistinį preparatą pakeisti į po oda leidžiamą MabThera farmacinę formą bus galima tik nuo antrojo ar tolesnio gydymo kurso.

Kaip ir skiriant intraveninę infuziją, po oda leidžiama MabThera farmacinė forma turi būti skiriama tokioje patalpoje, kurioje yra visos gaivinimo priemonės neatidėliotinai pagalbai teikti, bei atidžiai prižiūrint patyrusiam sveikatos priežiūros specialistui. Prieš kiekvieną MabThera poodinę injekciją būtina visada skirti premedikaciją, susidedančią iš analgetiko/ antipiretiko ir antihistamininio vaistinio preparato. Reikia taip pat apsvarstyti premedikacijos gliukokortikoidais poreikį.

Pacientų būklę reikia stebėti mažiausiai 15 minučių po MabThera suleidimo po oda. Gali būti tikslingas ir ilgesnės trukmės stebėjimas pacientams, kuriems yra didesnė padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimo rizika.

Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami kreiptųsi į gydytoją, jeigu bet kuriuo metu nuo vaistinio preparato vartojimo pasireiškėtų sunkiai padidėjusio jautrumo reakcijai ar citokinių išsiskyrimo sindromui būdingų simptomų.

Širdies sutrikimai

MabThera gydomiems pacientams pasitaiko krūtinės angina, širdies aritmija (pavyzdžiui, prieširdžių plazdėjimas ar virpėjimas), širdies nepakankamumas ir (arba) miokardo infarktas. Taigi pacientų, sergančių širdies liga ir (arba) gydomų kardiotoksiniais chemoterapiniais vaistiniais preparatais, būklę reikia atidžiai stebėti.

Toksinis poveikis kraujui

Nors MabThera, vartojamas vienas, neslopina kaulų čiulpų, reikia būti atsargiems gydant pacientus, kurių neutrofilų skaičius yra $< 1,5 \times 10^9/l$ ir (arba) trombocitų skaičius yra $< 75 \times 10^9/l$, nes tokių pacientų gydymo patirtis nedidelė. MabThera buvo skirta 21 pacientui, kuriam buvo atliktas autologinis kaulų čiulpų persodinimas, ir kitokių rizikos grupių pacientams, kuriems galėjo būti susilpnėjusi kaulų čiulpų funkcija, tačiau mielotoksinio poveikio vaistinis preparatas nesukėlė.

Gydant MabThera reikia reguliariai atlikti išsamų kraujo tyrimą, įskaitant neutrofilų ir trombocitų skaičiaus nustatymą.

Infekcijos

Gydant MabThera gali pasireikšti sunkios infekcijos, įskaitant mirtinas (žr. 4.8 skyrių). MabThera neturi būti skiriamas pacientams, sergantiems aktyvia, sunkia infekcija (pvz., tuberkulioze, sepsiu ir oportunistinėmis infekcijomis, žr. 4.3 skyrių).

Gydytojai turi būti atsargūs svarstydami MabThera skyrimą pacientams, kurie sirgo besikartojančiomis ar lėtinėmis infekcijomis arba kurie serga gretutinėmis ligomis, galinčiomis skatinti sunkių infekcijų pasireiškimą (žr. 4.8 skyrių).

Gauta pranešimų apie hepatito B suaktyvėjimą MabThera gydytiems pacientams, įskaitant pranešimus apie žaibinį hepatitą, pasibaigusį mirtimi. Dauguma šių pacientų taip pat buvo gydomi citotoksinais chemoterapiniais vaistiniais preparatais. Negausūs vieno klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys recidyvuojančia ar atsparia LLL, duomenys leidžia iškelti prielaidą, kad gydymas MabThera gali taip pat pabloginti pirminės hepatito B infekcijos baigtį. Prieš pradėdant gydymą MabThera visiems pacientams turi būti atliktas hepatito B viruso (HBV) nustatymo tyrimas. Pacientams turi būti nustatyti bent HBsAg ir HBcAb rodikliai. Be šių tyrimų gali būti nustatomi ir kiti reikalingi žymenys, laikantis vietinių gairių. Aktyvia hepatito B infekcija sergantiems pacientams gydymo MabThera skirti negalima. Pacientai, kuriems nustatyta teigiamų hepatito B serologinių tyrimų rodiklių (arba HBsAg, arba HBcAb), prieš pradėdami gydymą turi pasikonsultuoti su kepenų ligų specialistais; šių pacientų būklę reikia stebėti bei juos gydyti laikantis vietinių gydymo standartų, siekiant apsaugoti nuo hepatito B atsinaujinimo.

Gauta pranešimų apie labai retus progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus vartojant MabThera po registracijos LLL sergantiems pacientams gydyti (žr. 4.8 skyrių). Dauguma pacientų buvo gydomi rituksimabu kartu su chemoterapija arba tai buvo vienas iš gydymo komponentų po kamieninių kraujodaros ląstelių persodinimo.

Gauta pranešimų apie enterovirusinio meningoencefalito atvejus, įskaitant mirtį lėmusius atvejus, vartojant rituksimabo.

Klaidingai neigiami serologinių infekcijų nustatymo tyrimų rezultatai
Dėl klaidingai neigiamų serologinių infekcijų nustatymo tyrimų rezultatų rizikos pacientams, kuriems pasireiškia retas infekcinės ligos, pvz., sukeltų Vakarų Nilo viruso ar neuroboreliozės, rodančių simptomų, reikia apsvarstyti alternatyvių diagnostinių metodų pasirinkimo poreikį.

Imunizacija

Skiepijimo gyvosiomis vakcinomis nuo virusų saugumas NHL ir LLL sergantiems pacientams po gydymo MabThera netirtas, todėl jų vakcinuoti gyvosiomis vakcinomis nuo virusų nerekomenduojama. MabThera gydytus pacientus galima skiepyti negyvosiomis vakcinomis, tačiau atsako dažnis į negyvasias vakcinas gali būti mažesnis. Nerandomizuoto tyrimo duomenimis, recidyvuojančia nedidelio piktybiškumo laipsnio NHL sergančius pacientus, gydytus vien į veną leidžiama MabThera farmacinė forma, paskiepijus stabligės atgaminamuoju antigenu, atsako dažnis buvo mažesnis, palyginus su sveikais negydytais kontroliniais asmenimis (atitinkamai 16 %, palyginus su 81 %), taip pat ir paskiepijus Keyhole Limpet hemocianino (KLH) neoantigenu (atitinkamai 4 %, palyginus su 69 %, vertinant pagal daugiau kaip dvigubą antikūnų titro padidėjimą). Manoma, kad panašūs rezultatai būtų ir skiepijant LLL sergančius pacientus, atsižvelgiant į šių dviejų ligų panašumą, tačiau tokių klinikinių tyrimų neatlikta.

Po gydymo MabThera vidutinis antikūnų titras prieš grupę antigenų (*Streptococcus pneumoniae*, gripo A, kiaulytės, raudonukės ir vėjaraupių) bent 6 mėnesius išliko toks pat, koks buvo iki gydymo.

Odos reakcijos

Gauta pranešimų apie pasireiškusias sunkias odos reakcijas, pavyzdžiui, toksinę epidermio nekrolizę (Lajelio (Lyell) sindromą) ir Stivenso–Džonsono (Stevens–Johnson) sindromą, kai kurios iš šių reakcijų lėmė pacientų mirtį (žr. 4.8 skyrių). Tokio reiškinio atveju, kai įtariamas priežastinis ryšys su MabThera vartojimu, gydymą reikia visam laikui nutraukti.

Pagalbinės medžiagos

Kiekviename šio vaistinio preparato 20 ml tūrio flakone yra 8,04 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,6 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kol kas yra mažai duomenų apie galimą vaistinių preparatų sąveiką su MabThera.

MabThera vartojimas LLL sergantiems pacientams neturėjo poveikio kartu vartojamų fludarabino ar ciklofosfamido farmakokinetikai organizme. Be to, neaptikta jokio matomo fludarabino ir ciklofosfamido poveikio MabThera farmakokinetikai.

Jeigu paciento organizme yra antikūnų prieš pelių baltymą (angl. *human anti-mouse antibody* – HAMA) arba antikūnų prieš vaistinį preparatą (angl. *anti-drug antibody* – ADA), gali pasireikšti alergija arba padidėjusio jautrumo reakcija vartojant diagnostikai arba gydymui skirtus kitus monokloninius antikūnus.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Kadangi rituksimabo ilgai lieka organizme tų pacientų, kurių B ląstelių skaičius sumažėjęs, vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo MabThera metu ir paskui bent 12 mėnesių po jo.

Nėštumas

Yra žinoma, kad IgG imunoglobulinai prasiskverbia per placentos barjerą.

Klinikinių tyrimų metu nebuvo tirtas B ląstelių kiekis naujagimių organizmuose po jų motinų gydymo MabThera. Nėščių moterų tinkamai atliktų ir gerai kontroliuotų tyrimų duomenų nėra, tačiau esama pranešimų, kad kai kuriems nėštumo metu MabThera gydytų moterų kūdikiams pasireiškė laikinas B ląstelių kiekio sumažėjimas ir limfocitopenija. Panašus poveikis stebėtas ir su gyvūnais atliktų tyrimų metu (žr. 5.3 skyrių). Dėl to MabThera nėščiosioms skirti negalima, nebent galima gydymo nauda būtų didesnė už galimą pavojų.

Žindymas

Riboti duomenys apie rituksimabo išsiskyrimą į žindyvės pieną rodo labai mažas koncentracijas piene (santykinė dozė kūdikiui mažesnė nei 0,4%). Keliais žindomų kūdikių stebėjimo atvejais charakterizuotas normalus augimas ir vystymasis iki 2 metų. Vis dėlto, kadangi duomenų nepakanka ir ilgalaikės pasekmės žindomiems kūdikiams lieka nežinomos, gydymo rituksimabu metu ir jį baigus optimaliai 6 mėnesių laikotarpiu žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai žalingo rituksimabo arba rekombinantinės žmogaus hialuronidazės (rHuPH20) poveikio reprodukciniams organams neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

MabThera poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau farmakologinės savybės ir iki šiol pastebėtos nepageidaujamos reakcijos rodytų, kad MabThera gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Šiame skyriuje pateikiama informacija susijusi su MabThera vartojimu onkologijos srityje. Informacija apie vaistinio preparato vartojimą autoimuninių būklių gydymui pateikiama MabThera į veną leidžiamai farmacinei formai skirtoje PCS.

Saugumo savybių santrauka

Vaistinio preparato kūrimo programos metu po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos saugumo savybės buvo panašios į intraveninės farmacinės formos saugumo savybes, išskyrus vietinių odos reakcijų pasireišimą. Po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos vartojusiems pacientams vietinių odos reakcijų, įskaitant injekcijos vietos reakcijas, pasireiškė labai dažnai. III fazės SABRINA (BO22334) klinikinio tyrimo metu vietinių odos reakcijų pastebėta iki 20 % pacientų, kuriems buvo skirta po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos. Dažniausios vietinės odos reakcijos po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos vartojusiųjų grupėje buvo injekcijos vietos eritema (13 %), injekcijos vietos skausmas (7 %) ir injekcijos vietos edema (4 %). Po vaistinio preparato leidimo po oda pasireiškę reiškiniai buvo lengvi ar vidutinio sunkumo, išskyrus vieną pacientą, kuriam po pirmosios MabThera injekcijos po oda (2-ojo ciklo metu) nustatyta 3-iojo sunkumo laipsnio vietinė odos reakcija (injekcijos vietos bėrimas). Bet kurio sunkumo laipsnio vietinių odos reakcijų po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos vartojusiųjų grupėje dažniausiai pasireiškė pirmojo po oda leidžiamo vaistinio preparato vartojimo ciklo (2-ojo ciklo) metu, rečiau antrojo po oda leidžiamo vaistinio preparato vartojimo ciklo metu ir vėliau jų dažnis dar retėjo.

Panašių reiškinių pastebėta ir LLL sergantiems pacientams atliekant SAWYER (BO25341) klinikinį tyrimą, o nepageidaujamų reakcijų pasireiškė iki 42 % pacientų, kurie vartojo MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos. Dažniausiai pasireiškusios vietinės odos reakcijos buvo injekcijos vietos eritema (26 %), injekcijos vietos skausmas (16 %) ir injekcijos vietos patinimas (5 %). Dviem SAWYER tyrime dalyvavusiems pacientams pasireiškė 3-iojo laipsnio vietinių odos reakcijų (injekcijos vietos eritema, injekcijos vietos skausmas ir injekcijos vietos patinimas).

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos

Ūminių su po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos vartojimu susijusių reakcijų pasireiškimo rizika buvo tirta atlikus tris klinikinius tyrimus: SparkThera ir SABRINA (šiuose dviejuose tyrimuose dalyvavo NHL sirgę pacientai) bei SAWYER tyrimą, kuriame dalyvavo LLL sirgę pacientai.

SABRINA tyrimo metu sunkių su vaistinio preparato vartojimu susijusių reakcijų ($\geq$ 3-iojo sunkumo laipsnio) pasireiškė dviem po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos vartojusiems pacientams (2 %). Šie reiškiniai buvo 3-iojo laipsnio injekcijos vietos bėrimas ir burnos sausmė.

SparkThera tyrimo metu sunkių su vaistinio preparato vartojimu susijusių reakcijų nepastebėta.

SAWYER (BO25341) tyrimo metu sunkių su vaistinio preparato vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų ($\geq$ 3-iojo sunkumo laipsnio) nustatyta keturiems po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos vartojusiems pacientams (5 %). Šios reakcijos buvo 4-ojo laipsnio trombocitopenija bei 3-iojo laipsnio nerimas, injekcijos vietos eritema ir dilgėlinė.

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant į veną leidžiamos MabThera farmacinės formos

Ne Hodžkino limfomos ir lėtinės limfocitinės leukemijos gydymo patirtis

Bendrasis ne Hodžkino limfomos ir lėtinės limfocitinės leukemijos gydymo MabThera saugumo pobūdis yra pagrįstas pacientų klinikinių tyrimų, taip pat stebėjimų po vaisto registracijos

duomenimis. Šie pacientai buvo gydyti vien MabThera (vartotu indukciniam gydymui arba palaikomajam gydymui po indukcinio) arba kartu su chemoterapija.

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų gydant pacientus MabThera buvo su infuzija susijusios reakcijos, kurios daugumai pacientų pasireiškė atliekant pirmąją infuziją. Su infuzija susijusių simptomų dažnis žymiai mažėjo atliekant naujas infuzijas ir po aštuntosios MabThera dozės buvo mažesnis kaip 1 %.

Atliekant NHL sergančių pacientų klinikinius tyrimus, maždaug 30–55 % iš jų pasireiškė infekcija (daugiausia bakterinė ir virusinė), o atliekant LLL sergančių pacientų klinikinius tyrimus, infekcija pasireiškė 30–50 % pacientų.

Dažniausios sunkios reakcijos į vaistinių preparatų, apie kurias gauta pranešimų arba kurios pastebėtos, buvo šios:

- Reakcijos, susijusios su infuzija (įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą, naviko irimo sindromą); žr. 4.4 skyrių.
- Infekcijos; žr. 4.4 skyrių.
- Širdies ir kraujagyslių sutrikimai; žr. 4.4 skyrių.

Kitos sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų, apie kurias gauta pranešimų, buvo hepatito B suaktyvėjimas ir PDL (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų dažnis, užregistruotas gydant vien MabThera arba derinant jį su chemoterapija, pateikiamas 1 lentelėje. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis išvardytas mažėjančio sunkumo tvarka. Reiškinių dažnio apibūdinimai: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų, kurios pasireiškė tik stebėjimo po vaisto registracijos laikotarpiu ir kai jų dažnio nebuvo galima nustatyti, pažymėtos „dažnis nežinomas“, žiūrėkite išnašas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų, užregistruotos NHL ir LLL sergančių pacientų monoterapijos arba palaikomosios terapijos MabThera ar jo deriniu su chemoterapija klinikinių tyrimų arba stebėjimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu

MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	bakterinės infekcijos, virusinės infekcijos, *bronchitas	sepsis, *pneumonija, *febrilinė infekcija, *juostinė pūslelinė, *kvėpavimo takų infekcija, grybelinė infekcija, nežinomos etiologijos infekcija, *ūminis bronchitas, *sinusitas, hepatitas B ¹		sunki virusinė infekcija ² <i>pneumocystis jirovecii</i> pneumonija	progresuojanti daugiažidininė leukoencefalo patija	enterovirusinis meningoence- falitas ^{2, 3}
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	neutropenija, leukopenija, *febrilinė neutropenija, trombocito- penija	anemija, trombocitopenija, *pancitopenija, granulocitopenija	krešėjimo sutrikimai, aplazinė anemija, hemolizinė anemija, limfadenopatija		laikinas IgM kiekio serume padidėjimas ⁴	vėlyva neutropenija ⁴

MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	reakcijos, susijusios su infuzija ⁵ , angioneuro- zinė edema	padidėjęs jautrumas		anafilaksija	naviko irimo sindromas, citokinų išsiskyrimo sindromas ⁵ , seruminė liga	su infuzija susijusi ūminė grįžtamoji trombocito- penija ⁵
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		hiperglikemija, svorio sumažėjimas, periferinė edema, veido edema, padidėjęs LDH kiekis, hipokalcemija				
Psichikos sutrikimai			depresija, nervingumas			
Nervų sistemos sutrikimai		parestezija, hipestezija, sujaudinimas, nemiga, kraujagyslių išsiplėtimas, svaigulys, nerimas	iškreiptas skonio jutimas		periferinė neuropatija, veidinio nervo paralyžius ⁶	galvos nervų neuropatija, kitų jutimų sutrikimas ⁶
Akių sutrikimai		sutrikęs ašarų išsiskyrimas, konjunktyvitas			sunkus regos sutrikimas ⁶	
Ausų ir labirintų sutrikimai		ūžesys, ausų skausmas				klausos sutrikimas ⁶
Širdies sutrikimai		+miokardo infarktas ^{5 ir 7} , aritmija, +prieširdžių virpėjimas, tachikardija, +širdies sutrikimas	+kairiojo skilvelio nepakankamum as, +supraventrikuli nė tachikardija, +skilvelinė tachikardija, +stenokardija, +miokardo išemija, bradikardija	sunkūs širdies sutrikimai ^{5 ir 7}	širdies nepakanka- mumas ^{5 ir 7}	
Kraujagyslių sutrikimai		hipertenzija, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija			vaskulitas (daugiausia odos), leukocito- klastinis vaskulitas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		bronchų spazmas ⁵ , kvėpavimo takų liga, krūtinės skausmas, dusulys, sustiprėjęs kosulys, rinitas	astma, obliteruojantis bronchiolitas, plaučių sutrikimas, hipoksija	intersticinė plaučių liga ⁸	kvėpavimo nepakanka- mumas ⁵	plaučių infiltracija
Virškinimo trakto sutrikimai	pykinimas	vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, disfagija, stomatitas, vidurių užkietėjimas, dispepsija, anoreksija, ryklės dirginimas	pilvo padidėjimas		skrandžio ir žarnų perforacija ⁸	

MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	niežėjimas, išbėrimas, +plikimas	dilgėlinė, prakaitavimas, naktinis prakaitavimas, +odos sutrikimai			sunkios pūslinės odos reakcijos, <i>Stevens- Johnson</i> sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (<i>Lyell</i> sindromas) ⁸	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		hipertonija, mialgija, artralgija, nugaros skausmas, kaklo skausmas, skausmas				
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai					inkstų funkcijos nepakanka- mumas ⁵	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	karščiavimas, šaltkrėtis, astenija, galvos skausmas	naviko skausmas, karščio pylimas, negalavimas, peršalimo sindromas, +nuovargis, +drebuly, +daugelio organų nepakankamu-mas ⁵	infuzijos vietos skausmas			
Tyrimai	sumažėjusi IgG koncentracija					
Visų reiškiniių nurodytas bet kurio sunkumo laipsnio reakcijų dažnis (nuo lengvų iki sunkių), išskyrus reiškiniius, pažymėtus „+“, kurių dažnis nurodytas tik sunkaus laipsnio (≥ 3 laipsnio pagal Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendrojo toksiškumo kriterijus). Pateikiami tik didžiausi atliekant šiuos tyrimus pastebėti dažniai ¹ įskaitant paūmėjimą ir pirmines infekcijas; dažnis remiantis R-FC programa recidyvuojančiai/atspariai LLL. ² žr. taip pat infekcijos poskyrį toliau ³ nustatyta stebėjimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu ⁴ žr. taip pat kraujo nepageidaujamų reakcijų poskyrį toliau ⁵ žr. taip pat su infuzija susijusių reakcijų poskyrį toliau. Gauta pranešimų apie retus mirties atvejus ⁶ galvos nervų neuropatijos požymiai ir simptomai. Pasireiškė įvairiu laiku, net po kelių mėnesių po gydymo MabThera pabaigos ⁷ pasitaikė daugiausia pacientams, kuriems jau anksčiau buvo širdies sutrikimų ir (arba) buvo atliekama kardiotoksinė chemoterapija, ir tai daugiausia buvo susiję su reakcija į infuziją ⁸ įskaitant mirtinus atvejus						

Klinikinių tyrimų metu toliau išvardytos būklės buvo vertintos kaip nepageidaujamos reakcijos, tačiau jų dažnis MabThera gydytų asmenų grupėje buvo panašus arba mažesnis, palyginti su kontroline grupe; tai toksinis poveikis kraujui, neutropeninė infekcija, šlapimo takų infekcija, jutimo sutrikimai, karščiavimas.

Atliekant klinikinius tyrimus su į veną leidžiama MabThera farmacine forma, požymių ir simptomų, rodančių su infuzija susijusią reakciją, užregistruota daugiau kaip 50 % pacientų; jų daugiausia pastebėta atliekant pirmąją infuziją, paprastai – per pirmąsias dvi valandas. Tai daugiausia buvo karščiavimas, šalčio krėtimas ir drebulys. Kiti simptomai buvo kraujo priplūdymas į kaklą ir veidą, angioneurozinė edema, bronchų spazmas, vėmimas, pykinimas, dilgėlinė ar bėrimas, nuovargis, galvos skausmas, ryklės dirginimas, rinitas, niežulys, skausmas, tachikardija, hipertenzija, hipotenzija, dusulys, dispepsija, astenija ir naviko irimo sindromo požymiai. Sunkių su infuzija susijusių reakcijų (pvz., bronchų spazmo, kraujospūdžio sumažėjimo) pasitaikė iki 12 % atvejų. Papildomos reakcijos, užregistruotos kai kuriais atvejais, buvo miokardo infarktas, prieširdžių virpėjimas, plaučių pabrinkimas ir ūmi laikina trompocitopenija. Anksčiau buvusių širdies ligų, pavyzdžiui, krūtinės anginos, stazinio širdies nepakankamumo ar sunkių širdies sutrikimų (širdies nepakankamumo, miokardo infarkto, prieširdžių virpėjimo) paūmėjimas, plaučių pabrinkimas, daugelio organų

nepakankamumas, naviko irimo sindromas, citokinų išsiskyrimo sindromas, inkstų funkcijos nepakankamumas ir kvėpavimo nepakankamumas pasitaikė rečiau arba jų dažnis liko nežinomas. Su infuzija susijusių simptomų dažnis ryškiai mažėjo intravenines infuzijas kartojant, ir aštuntojo gydymo MabThera (arba jo deriniu su kitais vaistinėmis preparatais) ciklo metu pasireiškė < 1 % pacientų.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

MabThera mažino B ląstelių skaičių maždaug 70–80 % pacientų, tačiau tik nedaugeliui jų tai buvo susiję su serumo imunoglobulinų koncentracijos sumažėjimu.

Atliekant atsitiktinių imčių tyrimą, MabThera gydytų pacientų grupėje ribota *candida* infekcija, taip pat juostinė pūslelinė užregistruotos dažniau. Sunkios infekcijos pastebėtos maždaug 4 % pacientų, kuriems taikyta MabThera monoterapija. Apskritai, didesnis infekcijų dažnis, įskaitant 3 ar 4 laipsnio infekcijas, dažniau užregistruotas iki 2 metų trukmės palaikomojo gydymo MabThera metu, palyginti su stebėjimu. Per 2 metų trukmės gydymo laikotarpį kumuliacinio toksinio poveikio infekcijų prasme nepastebėta. Tačiau gydant MabThera gauta pranešimų apie kitas sunkias naujas, suaktyvėjusias arba paūmėjusias virusines infekcijas; kai kurios iš jų buvo mirtinos. Dauguma pacientų buvo gydomi MabThera kartu su chemoterapija arba kartu su kamieninių kraujo gamybos ląstelių persodinimu. Šių sunkių virusinių infekcijų sukėlėjų pavyzdžiai yra herpesvirusai (citomegalovirusas, vėjaraupių ir juostinės pūslelinės virusas bei paprastosios pūslelinės virusas), JC virusas (PDL), enterovirusas (meningoencefalito) ir hepatito C virusas (žr. 4.4 skyrių). Taip pat gauta pranešimų apie mirtinus PDL atvejus, kurie pasitaikė po ligos progresavimo ir kartotinio gydymo klinikinių tyrimų metų. Gauta pranešimų apie hepatito B suaktyvėjimo atvejus, daugiausia pacientams, gydytiems MabThera kartu su citotoksine chemoterapija. Pacientams, sergantiems recidyvuojančia ar atsparia LLL, 3/4-ojo laipsnio hepatito B infekcijos (paūmėjimo ir pirminės infekcijos) dažnis R-FC grupėje buvo 2 %, o FC grupėje – 0 %. Gydant MabThera Kaposi sarkoma sergančius pacientus pasitaikė šios sarkomos progresavimo atvejų. Tai įvyko gydant ne pagal patvirtintas indikacijas, o dauguma šių pacientų buvo užsikrėtę ŽIV.

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos

Atliekant 4 savaičių trukmės MabThera monoterapijos klinikinius tyrimus, hematologinių sutrikimų atsirado nedidelei pacientų daliai, šie sutrikimai dažniausiai buvo lengvi ir laikini. Ryški (3/4 laipsnio) neutropenija pasireiškė 4,2 %, anemija – 1,1 %, o trombocitopenija – 1,7 % pacientų. Iki 2 metų trukmės palaikomojo gydymo MabThera laikotarpiu šioje grupėje, palyginti su stebėjimu, dažniau užregistruota leukopenija (3/4 laipsnio – atitinkamai 5 % ir 2 %) ir neutropenija (3/4 laipsnio – atitinkamai 10 % ir 4 %). Trombocitopenijos dažnis buvo mažas (3/4 laipsnio < 1 %) ir tarp gydymo grupių nesiskyrė. Atliekant gydymo MabThera kartu su chemoterapija tyrimus, preparatų vartojimo metu šioje grupėje, palyginti su vien chemoterapija, dažniau užregistruota 3/4 laipsnio leukopenija (R-CHOP grupėje 88 %, o CHOP – 79 %), R-FC 23 %, o FC – 12 %), 3/4 laipsnio neutropenija (R-CVP grupėje 24 %, o CVP – 14 %; R-CHOP grupėje 97 %, o CHOP – 88 %), R-FC – 30 %, o FC – 19 %, kai LLL anksčiau nebuvo gydyta), 3/4-ojo laipsnio pancitopenija (R-FC grupėje 3 %, o FC – 1 %, kai LLL anksčiau nebuvo gydyta). Tačiau gydymo MabThera ir chemoterapija grupėje didesnis neutropenijos dažnis nebuvo susijęs su didesniu infekcijų ir infestacijų dažniu, palyginti su vien chemoterapija gydytų pacientų grupe. Tyrimų, kuriuose dalyvavo anksčiau negydyti recidyvuojančia ar atsparia LLL sergantys pacientai ir kurių metu buvo skiriama MabThera į veną leidžiama farmacinė forma, duomenys rodo, kad iki 25 % R-FC gydytų pacientų (skiriant gydymą MabThera ir FC) neutropenija buvo ilgalaikė (apibūdinama kaip mažiau nei $1 \times 10^9/l$ išliekantis neutrofilų skaičius tarp 24-osios ir 42-osios dienos nuo paskutiniosios dozės vartojimo) arba pasireiškė vėliau (apibūdinama kaip mažiau nei $1 \times 10^9/l$ nustatomas neutrofilų skaičius po 42-osios dienos nuo paskutiniosios dozės vartojimo pacientams, kuriems anksčiau nebuvo ilgalaikės neutropenijos arba kurie pasveiko iki 42-osios dienos). Anemijos dažnio skirtumo nepastebėta. Gauta keletas pranešimų apie vėlyvą neutropeniją, pasireiškusią praėjus daugiau kaip keturioms savaitėms po paskutinės MabThera infuzijos. Tyrimo metu LLL sergantiems pacientams tiriamųjų vaistinių preparatų skiriant pirmos eilės gydymui nustatyta, kad Binet C stadijos R-FC grupės pacientams nepageidaujamų reiškinių pasitaikė dažniau, palyginti su FC grupe (R-FC grupėje – 83 %, o FC – 71 %). Tiriant

recidyvuojančia ar atsparia LLL sergančiuosius, 3/4-ojo laipsnio trombocitopenija R–FC grupėje pasireiškė 11 % pacientų, o FC grupėje – 9 % pacientų.

Atliekant Waldenstromo makroglobulinemija sergančių pacientų gydymo MabThera tyrimus, gydymo pradžioje pastebėtas laikinas IgM kiekio serume padidėjimas, kuris galėjo būti susijęs su padidėjusiu klampumu ir nuo to priklausančiais simptomais. Laikina padidėjusi IgM koncentracija dažniausiai per 4 mėnesius sumažėjo bent iki pradinio lygio.

Širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamos reakcijos

Atliekant gydymo vien MabThera klinikinius tyrimus, širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijų užregistruota 18,8% pacientų; dažniausiai tai buvo hipotenzija ir hipertenzija. Infuzijos metu pasitaikė 3 ar 4 laipsnio aritmija (įskaitant skilvelinę ir supraventrikulinę tachikardiją) ir krūtinės angina. Palaikomojo gydymo laikotarpiu 3 ar 4 laipsnio širdies sutrikimų dažnis MabThera gydymų ir stebimų pacientų grupėse buvo panašus. Širdies reiškiniai buvo vertinti kaip sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų (įskaitant prieširdžių virpėjimą, miokardo infarktą, kairiojo skilvelio nepakankamumą, miokardo išemiją) 3 % MabThera gydymų ir < 1 % stebimų pacientų. Atliekant tyrimus, kuriais buvo vertinamas MabThera derinys su chemoterapija, 3 ir 4-ojo laipsnio širdies aritmijų, daugiausia supraventrikulinių aritmijų, pavyzdžiui, tachikardijos ir prieširdžių plazdėjimo ar virpėjimo dažnis buvo didesnis R–CHOP grupėje (14 pacientų, t. y., 6,9 %), palyginti su CHOP grupe (3 pacientams, t. y., 1,5 %). Visos šios aritmijos pasireiškė arba MabThera infuzijos metu, arba buvo susijusios su joms palankiomis aplinkybėmis, pavyzdžiui, karščiavimu, infekcija, ūminiu miokardo infarktu ar jau buvusiomis kvėpavimo bei širdies ir kraujagyslių ligomis. Kitų 3 ir 4 laipsnio širdies sutrikimų, įskaitant širdies nepakankamumą, miokardo ligas ir vainikinių arterijų ligas pasireiškimą, dažnio skirtumo tarp R–CHOP ir CHOP grupių nebuvo pastebėta. Gydant LLL sergančiuosius, bendras 3 ar 4-ojo laipsnio širdies sutrikimų dažnis buvo nedidelis tiek tyrimo metu, kai vaistinių preparatų buvo skiriama pirmos eilės gydymui (R–FC grupėje – 4 %, o FC grupėje – 3 %), tiek recidyvuojančios ar atsparios LLL gydymo tyrimo metu (R–FC grupėje – 4 %, FC grupėje – 4 %).

Kvėpavimo sistema

Gauta pranešimų apie intersticinės plaučių ligos atvejus; dėl šios ligos kai kurie pacientai mirė.

Nervų sistemos sutrikimai

Gydymo laikotarpiu (indukcinio gydymo fazė, kurią daugeliu aštuonių ciklų atvejų sudarė R–CHOP) keturiems (2 %) R–CHOP grupės pacientams pirmojo gydymo ciklo metu atsirado tromboembolinių smegenų kraujotakos sutrikimų; visiems jiems buvo širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių. Kitų tromboembolinių reiškinų dažnis gydymo grupėse nesiskyrė. Skirtingai nuo to, trims (1,5 %) CHOP grupės pacientams tolesnio stebėjimo laikotarpiu atsirado smegenų kraujotakos sutrikimų. Gydant LLL sergančiuosius, bendras 3 ar 4 laipsnio nervų sistemos sutrikimų dažnis buvo nedidelis tiek tyrimo metu, kai vaistinių preparatų buvo skiriama pirmos eilės gydymui (R–FC grupėje – 4 % ir FC grupėje – 4 %), tiek recidyvuojančios ar atsparios LLL gydymo tyrimo metu (R–FC grupėje – 3 %, FC grupėje – 3 %).

Gauta pranešimų apie užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromo (ULES) arba laikinos užpakalinės leukoencefalopatijos sindromo (LULS) atvejus. Jų požymiai ir simptomai buvo regos sutrikimai, galvos skausmas, traukuliai ir pakitusi psichikos būklė kartu su hipertenzija ar be jos. ULES arba LULS diagnozė turi būti patvirtinta vaizdiniu smegenų tyrimu. Atvejais, apie kuriuos gauta pranešimų, buvo atpažintų ULES ar LULS rizikos veiksnių, įskaitant pagrindinę paciento ligą, hipertenziją, imunosupresinį gydymą ir (arba) chemoterapiją.

Virškinimo trakto sutrikimai

Kartais pacientams, gydomiems MabThera nuo ne Hodžkino limfomos (NHL), įvyko virškinimo trakto perforacija, sukėlus mirtį. Dažniausiai tai atsitiko, kai MabThera buvo gydoma kartu su chemoterapija.

IgG koncentracija

Atliekant klinikinį tyrimą recidyvuojančios ar atsparios folikulinės limfomos palaikomajam gydymui MabThera įvertinti, po indukcinio gydymo tiek kontrolinėje, tiek gydymo MabThera grupėje IgG

koncentracijos mediana buvo mažesnė už apatinę normos ribą (ANR) (< 7 g/l). Kontrolinėje grupėje IgG koncentracijos mediana vėliau pakilo virš ANR, o gydymo MabThera grupėje liko pastovi. Pacientų, kurių IgG koncentracija buvo mažesnė už ANR, MabThera grupėje per visą 2 metų gydymo laikotarpį liko apie 60 %, o kontrolinėje grupėje sumažėjo (po 2 metų – 36 %).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Gauta pranešimų apie labai retai pasireiškusius toksinės epidermio nekrolizės (*Lyell* sindromo) ir *Stevens–Johnson* sindromo atvejus, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį.

Pacientų populiacijos pogrupiai taikant MabThera monoterapiją

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Bet kokio laipsnio ir 3 bei 4-ojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų dažnis senyviems žmonėms buvo panašus kaip ir jaunesniems (mažiau nei 65 metų).

Didelis navikas

Pacientams, kurių navikas buvo didelis, 3 ir 4-ojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų pasitaikė dažniau (25,6 %) negu tiems, kurių navikas nebuvo didelis (15,4 %). Bet kokio laipsnio nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų dažnis abiejose grupėse buvo panašus.

Kartotinis gydymas

Kartotiniai MabThera gydomiems pacientams nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų (tiek bet kokio laipsnio, tiek ir 3 bei 4-ojo laipsnio) pasireiškimo dažnio procentas buvo panašus, kaip ir pirmą kartą gydomiems.

Pacientų populiacijos pogrupiai gydant MabThera ir kitų vaistų deriniu

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Gydant anksčiau negydyta arba recidyvuojančia ar atsparia LLL sergančius ligonius, 3/4-ojo laipsnių kraujo ir limfinės sistemos nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis senyviems nei jaunesniems (mažiau nei 65 metų) pacientams.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Atliekant žmonių klinikinius tyrimus didesnių dozių nei registruotos į veną leidžiamos MabThera farmacinės formos dozės vartojimo patirties yra nedaug. Didžiausia iki šiol žmonėms tirta į veną leidžiama MabThera dozė buvo 5 000 mg ($2\,250\text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto), kuri vartota dozės didinimo tyrimo metu lėtine limfocitine leukemija sergantiems pacientams. Jokių papildomų duomenų, susijusių su saugumu, nenustatyta.

Perdozavus vaistinio preparato, pacientams reikia nedelsiant nutraukti vaistinio preparato infuziją ir šių pacientų būklę atidžiai stebėti.

Atliekant po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos NHL klinikinį tyrimą SABRINA (BO22334), trims pacientams netyčia į veną buvo skirta po oda leidžiamos farmacinės formos iki didžiausios 2 780 mg rituksimabo dozės, tačiau nepageidaujamų reiškinių nepasireiškė. Pacientų, kuriems buvo perdozuota MabThera ar vaisto vartota neteisingai, būklę reikia atidžiai stebėti.

Vartojant vaistą po registracijos gauta pranešimų apie penkis MabThera perdozavimo atvejus. Trimis atvejais apie jokių nepalankių poveikį nebuvo pranešta. Du atvejai, apie kuriuos pranešta, buvo tokie: į gripą panašūs simptomai po 1,8 g rituksimabo dozės vartojimo ir mirtinas kvėpavimo nepakankamumas po 2 g rituksimabo dozės vartojimo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai preparatai, monokloniniai antikūnai ir antikūnų vaistinių preparatų konjugatai, ATC kodas – L01FA01.

Po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos sudėtyje yra rekombinantinės žmogaus hialuronidazės (rHuPH20), t.y., fermento, kuris vartojamas kartu po oda leidžiamų medžiagų dispersijai ir absorbcijai padidinti.

Veikimo mechanizmas

Rituksimabas specifiškai jungiasi su transmembraniniu antigenu CD20 – neglikozilintu fosfoproteinu, esančiu ant pre-B ir subrendusių B limfocitų. Šio antigeno ekspresija vyksta > 95 procentuose visų ne Hodžkino limfomos B ląstelių.

CD20 būna ant normalių ir piktybinių B ląstelių, tačiau nebūna ant kraujodaros kamieninių ląstelių, pro-B ląstelių, normalių plazminių ląstelių ir kitų normalių audinių. Susijungęs su antikūnu jis nepatenka į ląstelę ir neatsiskiria nuo ląstelės paviršiaus. CD20 necirkuliuoja plazmoje laisvo antigeno pavidalu, taigi nekonkuruoja dėl jungimosi su antikūnais.

Rituksimabo Fab domenai jungiasi su B limfocitų antigenu CD20, o Fc domenai gali pritraukti imuninių efektorių, sudarydamas sąlygas irti B ląsteles. Galimi efektorių sukeltų ląstelių irimo būdai yra nuo komplemento priklausomas citotoksinis poveikis (CDC) prisijungiant C1q ir nuo antikūnų priklausomas ląstelinis citotoksinis poveikis (ADCC), dalyvaujant vienam ar daugiau granulocitų, makrofagų ir NK ląstelių paviršiaus Fcγ receptorių. Išsiaiškinta, kad rituksimabo prisijungimas prie B limfocitų paviršiaus antigeno CD20 sukelia ląstelės žūtį ir apoptozės būdu.

Farmakodinaminis poveikis

Periferinių B ląstelių skaičius pasidaro mažesnis už normalų po pirmosios MabThera dozės. Nuo piktybinių kraujo ligų gydytų pacientų B ląstelių skaičius pradeda atsistatinėti po 6 mėnesių, o baigus gydymą paprastai grįžta į normalų lygį per 12 mėnesių, nors kai kuriems pacientams tai gali trukti ilgiau (atsistatymo laiko mediana yra iki 23 mėnesių po indukcinio gydymo). Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų periferiniame kraujyje artimiausias B ląstelių mažėjimas pastebimas po dviejų 1000 mg MabThera infuzijų kas 14 dienų. Periferinių B ląstelių skaičius pradeda didėti nuo 24 savaitės, o daugumai pacientų populiacija atsinaujina po 40 savaičių tiek po gydymo vien MabThera, tiek jo deriniu su metotreksatu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Lėtine limfocitine leukemija sergančių pacientų gydymo po oda leidžiama MabThera farmacine forma klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atliktas dviejų dalių, Ib fazės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, atvirasis, lygiagrečių grupių klinikinis tyrimas (SAWYER BO25341), kuriame dalyvavo anksčiau negydyta LLL sirgę pacientai. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti neprastesnes farmakokinetines savybes, o taip pat po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos veiksmingumą ir saugumą, vaistinio preparato skiriant kartu su chemoterapija.

Pirmosios tyrimo dalies tikslas buvo parinkti po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos dozę, kurią vartojant susidarytų panaši vaistinio preparato C_{trough} koncentracija serume, lyginant su į veną leidžiamos MabThera farmacinės formos vartojimu. Į šį klinikinį tyrimą iš viso 64 pacientai, kurie sirgo LLL ir buvo gydomi į veną leidžiama MabThera farmacine forma kartu su chemoterapija, buvo įtraukiami bet kuriuo gydymo momentu iki 5-ojo ciklo. Antrosios tyrimo dalies atlikimui buvo parinkta po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos 1 600 mg dozė.

Antrosios tyrimo dalies tikslas buvo nustatyti neprastesnį išmatuotą vaistinio preparato C_{trough} koncentracijos lygį, skiriant pasirinktą po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos dozę ir palyginamąją į veną leidžiamos MabThera farmacinės formos dozę.

Iš viso 176 pacientai, kurie sirgo LLL, atsitiktine tvarka buvo paskirti į vieną iš dviejų toliau nurodytų gydymo grupių:

- MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos vartojimo grupė (n = 88): pirmojo ciklo metu buvo skirta į veną leidžiamos MabThera farmacinės formos 375 mg/m² dozė kartu su chemoterapija, o vėliau kitų ciklų (2–6 ciklų) metu buvo skirta 1 600 mg po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos dozė kartu su chemoterapija.
- MabThera į veną leidžiamos farmacinės formos vartojimo grupė (n = 88): pirmojo ciklo metu buvo skirta į veną leidžiamos MabThera farmacinės formos 375 mg/m² dozė kartu su chemoterapija, o vėliau iki 5 ciklų buvo skirta 500 mg/m² MabThera dozė į veną kartu su chemoterapija.

Išanalizavus SAYWER klinikiniame tyrime dalyvavusių 176 pacientų duomenis, gauti atsako dažniai yra pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Klinikinio tyrimo SAWYER (BO25341) (ketintų gydyti pacientų grupėje, angl. *Intent-to-Treat Population*) metu gauti veiksmingumo rezultatai

		2-oji dalis N = 176	
		Į veną leidžiama rituksimabo farmacinė forma (n = 88)	Po oda leidžiama rituksimabo farmacinė forma (n = 88)
BAD^a	Apskaičiuotasis dažnis	80,7 % (n = 71)	85,2 % (n = 75)
	95 % PI	[70,9 %, 88,3 %]	[76,1 %, 91,9 %]
VAD^a	Apskaičiuotasis dažnis	31,8 % (n = 28)	27,3 % (n = 24)
	95 % PI	[22,3 %, 42,6 %]	[18,3 %, 37,8 %]
IBP^b	Pacientų, kuriems pasireiškė IBP reiškinys, dalis	42,0 % (n = 37)	34,1 % (n = 30)
	95 % PI	0,76 [0,47 %; 1,23 %]	

BAD – Bendrasis atsako dažnis

VAD – Visiško atsako dažnis

IBP - Išgyvenamumas be progresavimo (pacientų dalis, kurie dėl bet kokios priežasties patyrė reiškinį, ligos progresavimą ar atkrytį arba mirė)

^a – 3-iojo mėnesio stebėsenos vizito metu (2-oji dalis)

^b – galutinės analizės metu (stebėsenos mediana 53 mėnesiai)

Visi tyrimo rezultatai patvirtina, kad po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos 1 600 mg dozės vartojimo naudos ir rizikos santykis yra panašus į šį santykį, nustatytą vartojant 500 mg/m² į veną leidžiamos MabThera farmacinės formos 500 mg/m² dozė.

Imunogeniškumas

MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos kūrimo programos duomenys rodo, kad vaistinio preparato leidžiant po oda antikūnų prieš rituksimabą (HACAs) susidarymas yra panašus į antikūnų susidarymą vaistinio preparato leidžiant į veną. SAWYER (BO25341) klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad vaistinio preparato vartojimo sukeltų ar paskatintų antikūnų prieš rituksimabą susidarymo dažnis abejose tiriamosiose grupėse buvo panašus: 15 % atvejų į veną leidžiamos ir 12 %

po oda leidžiamos farmacinių formų vartojimo grupėse. Vaistinio preparato vartojimo sukeltų ar paskatintų antikūnų prieš rHuPH20 susidarymo dažnis, kuris buvo vertintas tik po oda leidžiamos farmacinės formos vartojimo grupėje, buvo 12 %. Nė viename pacientui, kuriam buvo nustatyta antikūnų prieš rHuPH20, nebuvo nustatyta neutralizuojančių antikūnų.

Klinikinė antikūnų prieš rituksimabą arba anti-rHuPH20 antikūnų susidarymo reikšmė po MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos vartojimo nėra žinoma. Antikūnų prieš rituksimabą arba anti-rHuPH20 antikūnų buvimas neįtakojė MabThera saugumui, veiksmingumui ar FK įtakos neturėjo.

Lėtine limfocitine leukemija sergančių pacientų gydymo MabThera koncentratu infuziniam tirpalui klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atliekant du atvirus atsitiktinių imčių tyrimus, iš viso 817 iki tol negydytų LLL sergančių pacientų ir 552 pacientai, sergantys recidyvuojančia/atsparia LLL, atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į FC chemoterapijos (fludarabino po 25 mg/m² ir ciklofosfamido po 250 mg/m² 1–3 dienomis) ir MabThera kartu su FC (R–FC) grupes; FC chemoterapiją sudarė 6 ciklai kas 4 savaites. MabThera pirmojo ciklo metu buvo dozuojamas po 375 mg/m² vieną dieną iki chemoterapijos ir po 500 mg/m² pirmąją kiekvieno kito gydymo ciklo dieną. Pacientai, kurie sirgo recidyvuojančia/atsparia LLL ir kurie prieš tai buvo gydyti monokloniniais antikūnais arba jų liga buvo atspari (nepasiekta bent 6 mėnesių trukmės dalinė remisija) fludarabinui ar bet kuriam nukleozidų analogui, nebuvo įtraukiami į atitinkamą tyrimą. Išanalizuoti iš viso 810 pacientų (403 R–FC ir 407 FC grupės) pirmos eilės gydymo tyrimo (2a ir 2b lentelės) ir 552 pacientų (276 R–FC ir 276 FC grupės), sergančių recidyvuojančia/atsparia LLL, tyrimo (3 lentelė) veiksmingumo duomenys.

Tyrimo metu skiriant pirmos eilės gydymą, po 48,1 mėnesio stebėjimo trukmės medianos išgyvenimo be ligos progresavimo mediana R–FC grupėje buvo 55 mėnesiai, o FC grupėje – 33 mėnesiai ($p < 0,0001$ pagal *log-rank* testą). Bendrojo išgyvenimo analizė rodė reikšmingai geresnius gydymo R–FC rezultatus, lyginant su chemoterapija vien FC ($p = 0,0319$ pagal *log-rank* testą) (žr. 2a lentelę). Nauda IBLP rodiklio atžvilgiu buvo nuosekliai konstatuota daugumoje pacientų pogrupių, analizuotų pagal ligos riziką tyrimo pradžioje (t. y., pagal Binet stadijas A–C) (žr. 2b lentelę).

2a lentelė. Pirmos eilės lėtinės limfocitinės leukemijos gydymas Gydymo MabThera plius FC, palyginti su gydymu vien FC, veiksmingumo rezultatų apžvalga – 48,1 mėnesio stebėjimo trukmės mediana

Veiksmingumo rodmuo	Laiko iki įvykio mediana pagal Kaplan–Meier įvertį (mėnesiais)			Rizikos sumažėjimas
	FC (N = 409)	R–FC (N = 408)	Log–rank p reikšmė	
Išgyvenimas be ligos progresavimo (IBLP)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Bendrasis išgyvenimas	NP	NP	0,0319	27 %
Išgyvenimas be įvykio	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Atsako (VA, nDA ar DA) dažnis	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	nevertinama
VA dažnis	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	nevertinama
Atsako trukmė*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Išgyvenimas be ligos (IBL) **	48,9	60,3	0,0520	31 %
Laikas iki naujo gydymo	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Atsako dažnio ir VA dažnio analizei naudotasi chi kvadrato testu. NP – nepasiekta

* Taikoma tik pacientams, kuriems buvo VA, nVA ar DA

** Taikoma tik pacientams, kuriems buvo VA

2b lentelė. Pirmos eilės lėtinės limfocitinės leukemijos gydymas
Išgyvenimo be ligos progresavimo pagal Binet stadijas šansų santykis (ITT) – 48,1 mėnesio stebėjimo trukmės mediana

Išgyvenimas be ligos progresavimo (IBLP)	Pacientų skaičius		Šansų santykis (95% PI)	p reikšmė (nekoreguotas Wald testas)
	FC	R-FC		
Binet stadija A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet stadija B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Binet stadija C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

PI – pasikliautinis intervalas

Recidyvuojančios ar gydymui atsparios LLL tyrimo duomenimis, pirminės vertinamosios baigties – išgyvenimo be ligos progresavimo – mediana R-FC grupėje buvo 30,6 mėnesio, o FC grupėje – 20,6 mėnesio ($p = 0,0002$ pagal *log-rank* testą). Nauda IBLP rodiklio atžvilgiu buvo nustatyta beveik visuose pacientų pogrupiuose, analizuotuose pagal ligos riziką tyrimo pradžioje. Nedidelis ir nereikšmingas bendrojo išgyvenimo pagerėjimas buvo pastebėtas R-FC grupėje, palyginti su FC grupe.

Recidyvuojančia ar gydymui atsparia LLL sergantiems pacientams farmakokinetikos ir klinikinių duomenų neturima.

3 lentelė. Recidyvuojančios ar atsparios lėtinės limfocitinės leukemijos gydymas – gydymo MabThera plius FC, palyginti su gydymu vien FC, veiksmingumo rezultatų apžvalga (stebėjimo trukmės mediana – 25,3 mėnesio)

Veiksmingumo rodmuo	Laiko iki įvykio mediana pagal Kaplan–Meier įvertį (mėnesiais)			Rizikos sumažėjimas
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-rank p reikšmė	
Išgyvenimas be ligos progresavimo (IBLP)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Bendrasis išgyvenimas	51,9	NP	0,2874	17 %
Išgyvenimas be įvykio	19,3	28,7	0,0002	36 %
Atsako (VA, nDA ar DA) dažnis	58,0 %	69,9 %	0,0034	nevertinama
VA dažnis	13,0 %	24,3 %	0,0007	nevertinama
Atsako trukmė*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Išgyvenimas be ligos (IBL) **	42,2	39,6	0,8842	–6 %
Laikas iki naujo LLL gydymo	34,2	NP	0,0024	35 %

Atsako dažnio ir VA dažnio analizei naudotasi *chi kvadrato* testu

* Taikoma tik pacientams, kuriems buvo VA, nVA ar DA; NP – nepasiekta

** Taikoma tik pacientams, kuriems buvo VA

Kitų papildomų tyrimų rezultatai, vartojant MabThera kartu su kitais chemoterapijos būdais (įskaitant CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustiną ir kladribiną) pacientams, sergantiems anksčiau negydyta ir (arba) recidyvuojančia ar atsparia LLL, taip pat parodė didelį bendrojo atsako dažnį ir dažnesnį IBLP rodiklį, nors ir su nežymiai didesniu toksiškumu (ypač mieloskiškumu). Šie tyrimai paremia MabThera vartojimą kartu su chemoterapija.

Maždaug 180 pacientų, anksčiau gydytų MabThera, duomenys parodė klinikinę naudą (įskaitant VA) ir paremia kartotinį gydymą MabThera.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti rituksimabo tyrimų su visais lėtine limfocitine leukemija sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Anksčiau negydytiems LLL sirgusiems pacientams kartu su chemoterapija (fludarabinu ir ciklofosfamidų [FC]) po oda buvo leidžiama fiksuota 1 600 mg MabThera dozė, skiriant 5 ciklus kas 4 savaites po pirmojo ciklo, kurio metu buvo vartojama į veną leidžiama MabThera farmacinė forma. MabThera C_{max} koncentracija serume 6-ojo ciklo metu buvo mažesnė po oda leidžiamos farmacinės formos vartojusiųjų grupėje nei vartojusiesiems į veną leidžiamos farmacinės formos; geometrinis reikšmių vidurkis (CV%) buvo 202 (36,1) mkg/ml ir 280 (24,6) mkg/ml, o atitinkamas geometrinių reikšmių vidurkių santykis ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) buvo 0,719 (90 % PI: 0,653; 0,792). Geometrinis t_{max} reikšmės vidurkis po oda leidžiamos MabThera farmacinės formos vartojusiųjų grupėje buvo apytiksliai 3 dienos, lyginant su t_{max} reikšme, kuri kitoje grupėje buvo nustatoma MabThera infuzijos pabaigoje arba netrukus po to. Geometrinis C_{trough} reikšmių vidurkis (CV%) po 5-ojo ciklo (prieš skiriant 6-ojo ciklo dozę) buvo didesnis MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos vartojusiųjų grupėje nei vartojusiesiems MabThera į veną leidžiamos farmacinės formos; t. y., geometrinis reikšmių vidurkis atitinkamai buvo 97,5 mkg/ml (42,6) ir 61,5 mkg/ml (63,9), o atitinkamas koreguotasis geometrinių reikšmių vidurkių santykis [90 % PI] buvo 1,53 [1,27–1,85]. Panašiai ir geometrinis AUC (CV%) reikšmių vidurkis po 6-ojo ciklo buvo didesnis po oda leidžiamos farmacinės formos vartojusiųjų grupėje nei vartojusiesiems į veną leidžiamos farmacinės formos; t. y., atitinkamai 4 088 mkg•d/ml (34,2) ir 3 630 mkg•d/ml (32,8), o atitinkamas koreguotasis geometrinių reikšmių vidurkių santykis [90 % PI] buvo 1,10 [0,98–1,24].

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, gautais BO25341 (SAWYER) tyrimo metu, apskaičiuotasis absoliutus biologinis prieinamumas yra 68,4 %.

Pasiskirstymas ir Eliminacija

Apskaičiuotasis pusinės eliminacijos laikas, skiriant MabThera 1 600 mg po oda leidžiamos farmacinės formos, yra 30 dienų, apskaičiuotasis klirensas yra 0,22 litro per parą, o pasiskirstymo tūris centriniėje terpėje yra 4,65 litro.

Specialios pacientų grupės

Kaip būdinga visiems monokloniniams antikūnams, rituksimabo farmakokinetikos rodikliai priklauso nuo pacientų kūno dydžio reikšmių. Visi klirenso ir tūrio rodikliai didėja didėjant kūno paviršiaus plotui. Be to, tūris centriniėje terpėje buvo nedaug (9 %) mažesnis moterims nei vyrams. Absorbcijos rodikliai skiriant po oda leidžiamos farmacinės formos mažėjo didėjant kūno masės indeksui (KMI). Atlikus sąlygų simuliacijos tyrimus, kurie apibendrina visų kūno dydžio reikšmių įtaką rituksimabo ekspozicijos rodikliams, apskaičiuota, kad skiriant fiksuotas po oda leidžiamos farmacinės formos dozes nustatoma didesnių ekspozicijos rodiklių (C_{trough} ir AUC_{τ}) skirtumų mažesnius ir didesnius kūno dydžius turintiems asmenims, lyginant su į veną leidžiamos farmacinės formos dozavimu, kuris koreguojamas pagal kūno svorį, tačiau skiriant po oda leidžiamos farmacinės formos visų kūno dydžių grupių asmenims galima pasiekti tokias C_{trough} ir AUC_{τ} reikšmes, kurios būtų ne mažesnės nei reikšmės, susidarancios skiriant į veną leidžiamos farmacinės formos, todėl pasiekiamas bent jau toks pat tikslinis įsotinimas kaip ir vaisto leidžiant į veną. Daugiau kaip 90 kg sveriantiems asmenims C_{trough} reikšmės buvo tokios pat vaisto skiriant tiek į veną, tiek leidžiant po oda. 60–90 kg ir mažiau kaip 60 kg sveriantiems asmenims, vidutinės C_{trough} reikšmės po vaisto suleidimo į veną buvo, atitinkamai, maždaug 16 % ir 34 % mažesnės nei šios reikšmės, susidarancios skiriant po oda leidžiamos farmacinės vaisto formos. Panašiai ir tiems asmenims, kurių kūno paviršiaus plotas buvo didelis, C_{trough} reikšmės buvo tokios pat vaisto skiriant tiek į veną, tiek leidžiant po oda. Asmenims, kurių kūno paviršiaus plotas buvo vidutinis ar mažas, vidutinės C_{trough} reikšmės po vaisto suleidimo į

veną buvo, atitinkamai, maždaug 12 % ir 26 % mažesnės nei šios reikšmės, susidarančios skiriant po oda leidžiamos farmacinės vaisto formos.

Be nustatytos priklausomybės nuo kūno dydžio, nuo laiko priklausomo klirenso reikšmės buvo didesnės tiems asmenims, kuriems gydymo pradžioje buvo didesnis auglys, o tai atitinka nuo organo taikinio priklausomą eliminacijos pobūdį. Didesnės nuo laiko priklausomo klirenso reikšmės asmenims, kurių liga labiau išvešėjusi, reikštų mažesnę pradinę vaisto ekspoziciją ir ilgesnį laiką, kurio reikėtų norint pasiekti tokią pat ekspoziciją kaip ir asmenims, kurių liga mažiau išvešėjusi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Rituksimabas labai specifiškas B ląstelių CD20 antigenui. Toksiškumo *cynomolgus* beždžionėms tyrimo duomenimis, kitokio poveikio nepastebėta, išskyrus tą farmakologinį poveikį, kurio tikėtasi, – B ląstelių skaičiaus sumažėjimą periferiniame kraujyje ir limfiniame audinyje.

Atlikta toksinio poveikio *cynomolgus* beždžionių raidai tyrimų, skiriant iki 100 mg/kg kūno svorio dozes (vaistinio preparato skirta 20–50 nėštumo dienomis); jokie rituksimabo toksinio poveikio vaisiams nenustatyta. Tačiau pastebėtas nuo dozės priklausomas farmakologinis B ląstelių skaičiaus sumažėjimas vaisių limfoidiniuose organuose, kuris išliko po gimimo; kartu buvo sumažėjusi naujagimių gyvūnų IgG koncentracija. Šių gyvūnų B ląstelių skaičius sunormalėjo per 6 mėnesius po gimimo ir netrikdė reakcijos į imunizaciją.

Įprastų tyrimų mutageniniam poveikiui įvertinti neatlikta, kadangi tokie tyrimai šiai molekulei nėra aktualūs. Ilgalaikių gyvūnų tyrimų siekiant nustatyti, ar rituksimabas pasižymi kancerogeniškumu, neatlikta.

Specifinių tyrimų, siekiant nustatyti rituksimabo arba rHuPH20 poveikį vaisingumui, neatlikta.

Apskritai, su *cynomolgus* beždžionėmis atliktų toksinio poveikio tyrimų metu, žalingo poveikio patinų ar patelių reprodukcijos organams nenustatyta. Be to, nenustatyta rHuPH20 poveikio spermos kokybei.

Atlikus poveikio pelių embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimus, nustatyta, kad skiriant rHuPH20 sumažėjo vaisių kūno svoris ir sumažėjo implantacijų skaičius, kai sisteminė šios medžiagos ekspozicija reikšmingai viršijo žmonių organizmuose susidarančią terapinių dozių ekspoziciją. Dėl pasireiškiančios sisteminės rHuPH20 ekspozicijos nenustatyta organų susidarymo sutrikimų (t.y., teratogeninio poveikio) duomenų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Rekombinantinė žmogaus hialuronidazė (rHuPH20)

Histidinas

Histidino hidrochloridas monohidratas

α,α -trehalozė dihidratas

Metioninas

Polisorbatas 80 (E433)

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos nesuderinamumo su polipropileno ar polikarbonato švirkštais, nerūdijančio plieno pernešimo ar injekcinėmis adatomis bei polietileno Luer kūgio formos kamščiais nepastebėta.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono

3 metai.

Pirmą kartą atidaryto

Iš flakono įtraukus į švirkštą, MabThera po oda leidžiamas tirpalas išlieka fiziškai ir chemiškai stabilus 48 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje, ir vėliau 8 valandas 30 °C temperatūroje išsklaidytoje saulės šviesoje.

Mikrobiologiniu požiūriu, preparatas turi būti suvartotas nedelsiant. Jeigu iš karto nesuvartojamas, preparatas turi būti ruošiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Už paruošto preparato laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Bespalvio I tipo stiklo flakonas, kuriame yra 1 600 mg/13,4 ml rituksimabo, užkimštas butilo gumos kamščiu, užsandarintas aliuminio dangteliu ir nuplėšiamu mėlynos spalvos plastiko disku.

Kiekvienoje kartono dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

MabThera tiekiamas steriliuose nepirogeniniuose vienkartinio vartojimo flakonuose be konservanto. MabThera paruošimui naudokite sterilią adatą ir švirkštą. Prie flakonų yra pridėtas nuplėšiamas lipdukas, kuriame nurodyti vaisto stiprumas, vartojimo būdas ir indikacija. Prieš vartojant šį lipduką reikia nuimti nuo flakono ir priklijuoti prie švirkšto. Būtina griežtai laikytis toliau pateikiamų nurodymų dėl švirkštų ir kitų aštrių medicininių atliekų naudojimo bei tvarkymo:

- niekada negalima pakartotinai naudoti adatų ir švirkštų;
- visas panaudotas adatas ir švirkštus reikia dėti į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę (vienkartinį aštrių daiktų konteinerį).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/98/067/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. birželio 2 d.

Paskutinio perregistravimo data 2008 m. gegužės 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR
GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
JAV

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056 5802
JAV

Samsung BioLogics
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Korėja

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Ne onkologinės indikacijos:

RTT turi užtikrinti, kad visi gydytojai, kurie, kaip tikimasi, skirs MabThera, būtų aprūpinti sekančia informacija:

Informacija apie vaistinį preparatą
Paciento budrumo lapeliu

Ne onkologinėmis ligomis sergančio paciento budrumo lapelyje apie MabThera turi būti tokie pagrindiniai elementai:

- Lapelį reikia nešiotis su savimi visą laiką ir parodyti jį visiems gydantiems sveikatos priežiūros specialistams.
- Perspėjimas dėl infekcinių ligų ir PDL rizikos, įskaitant simptomus
- Pasireiškus simptomams reikia nedelsiant kreiptis į savo gydytoją.

Prieš išplatinant paciento budrumo lapelį reikia suderinti su nacionalinėmis vaistų tarnybomis.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

MabThera 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui
rituksimabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename flakone yra 10 mg/ml rituksimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio citratas, polisorbatas 80, natrio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, vandenilio chloridas, injekcinis vanduo.

Išsamesnė informacija pateikiama Pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

100 mg / 10 ml

2 flakonai po 10 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Praskiedus leisti į veną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/98/067/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

MabThera 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui
rituksimabas

i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Praskiedus leisti į veną

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Flakone yra 10 ml (10 mg/ml)
100 mg / 10 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

MabThera 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui
rituksimabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename flakone yra 10 mg/ml rituksimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio citratas, polisorbatas 80, natrio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, vandenilio chloridas, injekcinis vanduo.

Išsamesnė informacija pateikiama Pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

500 mg / 50 ml

50 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Praskiedus leisti į veną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/98/067/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

MabThera 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui
rituksimabas

i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Praskiedus leisti į veną

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Flakone yra 50 ml (10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

MabThera 1 400 mg tirpalas poodinei injekcijai
rituksimabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename flakone yra 1 400 mg/11,7 ml rituksimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Rekombinantinė žmogaus hialuronidazė (rHuPH20)
Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
 α, α -trehalozė dihidratas
Metioninas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 400 mg / 11,7 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti tik po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/98/067/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

MabThera 1 400 mg tirpalas poodinei injekcijai
rituksimabas
poodinis

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti tik po oda

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 400 mg/11,7 ml

6. KITA

Informacija ant Nuplėšiamo lipduko

Lot
MabThera 1 400 mg
rituksimabas

1 400 mg/11,7 ml

s.c. sergantiesiems ne Hodžkino limfoma

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

MabThera 1 600 mg tirpalas poodinei injekcijai
rituksimabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename flakone yra 1 600 mg/13,4 ml rituksimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Rekombinantinė žmogaus hialuronidazė (rHuPH20)
Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
 α, α -trehalozė dihidratas
Metioninas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 600 mg/13,4 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti tik po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/98/067/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

MabThera 1 600 mg tirpalas poodinei injekcijai
rituksimabas
poodinis

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti tik po oda

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 600 mg/13,4 ml

6. KITA

Informacija ant Nuplėšiamo lipduko

Lot
MabThera 1 600 mg
rituksimabas

1 600 mg/13,4 ml

s.c. sergantiesiems lėtine limfocitine leukemija

NE ONKOLOGINĖMIS LIGOMIS SERGANČIO PACIENTO BUDRUMO LAPELIO TEKSTAS

<u>MabThera budrumo lapelis ne onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams</u> Kodėl Jums buvo duotas šis lapelis? Vartojant šio vaisto yra didesnė tikimybė susirgti infekcinėmis ligomis. Šiame lapelyje Jums pateikiama ši informacija: • Ką turėtumėte žinoti prieš pradėdami vartoti MabThera? • Kokie yra infekcijos požymiai? • Ką daryti, jeigu manote, kad galėjote susirgti infekcine liga? Šio lapelio nugarinėje pusėje taip pat yra nurodyti Jūsų vardas ir pavardė, gydytojo vardas ir pavardė bei jo telefono numeris. Ką turite daryti su šiuo lapeliu? • Visada nešiokitės šį lapelį su savimi (pvz., piniginėje ar rankinėje). • Parodykite šį lapelį visiems gydytojams, slaugytojoms ar odontologams, pas kuriuos apsilankote – ne tik tam specialistui, kuris Jums paskyrė MabThera. Nešiokitės su savimi šį lapelį dar 2 metus po paskutiniosios MabThera dozės. Tai reikalinga tam, kad šalutinių reiškinių gali pasireikšti praėjus keletui mėnesių po gydymo pabaigos. Kada turite nevartoti MabThera? Nevartokite MabThera, jeigu sergate aktyvia infekcine liga arba sunkiu imuninės sistemos sutrikimu. Pasakykite gydytojui arba slaugytojai, jeigu vartojate ar anksčiau vartojote vaistų, kurie gali veikti Jūsų imuninę sistemą, įskaitant chemoterapiją. Kokie yra prasidedančios infekcinės ligos požymiai? Stebėkite save dėl toliau išvardytų galimų infekcinės ligos požymių pasireiškimo: • Karščiavimas ar nuolatinis kosulys • Kūno masės mažėjimas • Skausmo pasireiškimas be aiškaus susižalojimo • Bendro negalavimo pojūtis ar vangumas. Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš šių požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Taip pat turite jiems pasakyti apie gydymą MabThera.	Ką dar turėtumėte žinoti? Retai MabThera vartojimo metu gali pasireikšti sunki galvos smegenų infekcinė liga, vadinama „progresuojančiąja daugiažidinė leukoencefalopatija“ arba PDL. Ši liga gali būti mirtina. • PDL požymiai gali būti: – Sumišimas, sutrikusi atmintis ar apsunkintas mąstymas; – Sutrikusi koordinacija arba pakitusi eisena bei kalba; – Susilpnėjusi vienos kūno pusės raumenų jėga ar raumenų silpnumas; – Neryškus matymas ar apakimas. Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš šių požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Taip pat turite jiems pasakyti apie gydymą MabThera. Kur galėtumėte gauti daugiau informacijos? Daugiau informacijos rasite MabThera pakuotės lapelyje. Gydymo pradžios data ir kontaktiniai duomenys Paskutiniosios infuzijos data: _____ Pirmosios infuzijos data: _____ Paciento vardas ir pavardė: _____ Gydytojo vardas ir pavardė: _____ Gydytojo kontaktiniai duomenys: _____ Įsitikinkite, kad turite visų Jūsų vartojamų vaistų sąrašą, kai vykstate vizitui pas sveikatos priežiūros specialistą. Jeigu turite bet kokių su šiuo lapelyje nurodyta informacija susijusių klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
---	--

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

MabThera 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

MabThera 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui

rituksimabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra MabThera ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant MabThera
3. Kaip vartoti MabThera
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti MabThera
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra MabThera ir kam jis vartojamas

Kas yra MabThera?

MabThera sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos rituksimabu. Tai yra baltymo, vadinamo monokloniniu antikūnu, rūšis. Vaistas jungiasi prie baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų B limfocitais, paviršiaus. Prisijungęs prie šių ląstelių paviršiaus rituksimabas sukelia jų žūtį.

Kam MabThera vartojamas?

MabThera gali būti vartojamas suaugusiesiems ir vaikams kelioms skirtingoms ligoms gydyti. MabThera Jums gali būti paskirtas gydyti:

a) Ne Hodžkino limfomą

Tai limfinio audinio (limfinės sistemos dalies) liga, kuri pažeidžia B limfocitais vadinamas baltąsias kraujo ląsteles.

Suaugusiesiems MabThera gali būti vartojamas vienas arba kartu su kitais vaistais, kurie vadinami „chemoterapija“.

Suaugusiems pacientams, kuriems baigtas pradinis gydymas ir jis buvo veiksmingas, MabThera gali būti vartojamas palaikomajam gydymui 2 metus.

Vaikams ir paaugliams MabThera vartojamas kartu su „chemoterapija“.

b) Lėtinę limfocitinę leukemiją

Lėtinė limfocitinė leukemija (LLL) yra dažniausia suaugusių žmonių leukemijos rūšis. LLL pažeidžia tam tikrus limfocitus – B ląsteles, kurios susidaro kaulų čiulpuose ir vystosi limfmazgiuose. LLL sergantys ligoniai turi per daug nenormalių limfocitų, kurie kaupiasi daugiausia kaulų čiulpuose ir kraujyje. Šių nenormalių B limfocitų dauginimasis sukelia simptomus, kurie gali Jums atsirasti. MabThera kartu su chemoterapija ardo šias ląsteles, o biologinis vyksmas palaipsniui jas pašalina iš kraujo.

c) Reumatoidinį artritą

MabThera vartojamas reumatoidiniam artritui gydyti. Reumatoidinis artritas yra sąnarių liga.

B limfocitai gali sukelti kai kuriuos šios ligos simptomus. MabThera vartojamas reumatoidiniam artritui gydyti asmenims, jau gydytiems kitais vaistais, kurie nustojo veikti, veikė nepakankamai arba sukėlė šalutinį poveikį. MabThera paprastai vartojamas kartu su kitu vaistu – metotreksatu.

MabThera sulėtina sąnarių pažeidimo, kurį sukelia reumatoidinis artritas, progresavimą ir palengvina įprastinę kasdieninę veiklą.

Geriausias atsakas gydant MabThera pasiekiamas ligoniams, kurių kraujyje yra randama reumatoidinio faktoriaus (RF) ir (arba) antikūnų prieš ciklinį citrulininį peptidą (anti-CCP). Sergant reumatoidiniu artritu, mėginiai abiem šiems žymenims nustatyti dažniausiai būna teigiami ir padeda patvirtinti reumatoidinio artrito diagnozę.

d) Granulimatozė su poliangitu arba mikroskopinį poliangitą

MabThera vartojamas granulimatozė su poliangitu (anksčiau vadinta Wegener'io granulimatozė) arba mikroskopiniu poliangitu sergantiems suaugusiems pacientams bei 2 metų ir vyresniems vaikams gydyti, vaisto vartojama kartu su kortikosteroidais.

Granulimatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas yra dvi kraujagyslių uždegiminių ligų formos, kurios daugiausia pažeidžia plaučius ir inkstus, tačiau taip pat gali pažeisti ir kitus organus. Šių ligų išsivystymą lemia B limfocitai.

e) Paprastoji pūslinė

MabThera vartojamas vidutinio sunkumo ar sunkia paprastąja pūsline sergantiems pacientams gydyti. Paprastoji pūslinė yra autoimuninė būklė, sukelianti skausmingų pūslių ant odos ir burnos, nosies, gerklės bei lytinių organų gleivinėje susidarymą.

2. Kas žinotina prieš vartojant MabThera

MabThera vartoti draudžiama, jeigu:

- yra alergija rituksimabui, kitiems į rituksimabą panašioms baltymams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- šiuo metu sergate sunkia, aktyvia infekcine liga;
- yra susilpnėjusi Jūsų imuninė sistema;
- Jums yra sunkus širdies nepakankamumas arba sunki nekontroliuojama širdies liga ir Jūs sergate reumatoidiniu artritu, granulimatozė su poliangitu, mikroskopiniu poliangitu arba paprastąja pūsline.

Jeigu Jums yra kuri nors iš anksčiau nurodytų būklių, MabThera nevartokite. Jeigu dėl to abejojate, prieš Jums suleidžiant MabThera pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš Jums suleidžiant MabThera:

- jeigu anksčiau sirgote arba dabar galite sirgti hepatitu, nes retais atvejais vartojant MabThera gali vėl suaktyvėti hepatito B infekcija ir labai retai tai gali būti mirtina; pacientai, kuriems yra buvusi hepatito B infekcija, bus gydytojo atidžiai stebimi, ar neatsiranda šios infekcijos požymių;
- jeigu esate sirgę širdies liga (pvz., krūtinės angina, sustiprėjusiu ar nereguliariu širdies plakimu arba širdies nepakankamumu) arba Jums buvo kvėpavimo sutrikimų.

Jeigu Jums yra kuri nors iš anksčiau nurodytų būklių (arba dėl to abejojate), prieš Jums leidžiant MabThera pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja. Gydytojui gali reikėti imtis specialių Jūsų būklės stebėjimo priemonių gydymo MabThera metu.

Kiekviename šio vaisto 10 ml flakone yra 7,0 mg polisorbato 80, o kiekviename 50 ml flakone yra 35 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,7 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

Taip pat pasitarkite su savo gydytoju, jeigu manote, kad netrukus Jus reikės vakcinuoti, įskaitant vakcinaciją prieš kelionę į kitas šalis. Kai kuriomis vakcinomis negalima vakcinuoti, kai gydoma

MabThera arba artimiausiais mėnesiais po gydymo. Gydytojas patikrins, ar Jus reikia vakcinuoti prieš gydymą MabThera.

Jeigu sergate reumatoidiniu artritu, granuliomatoze su poliangitu, mikroskopiniu poliangitu arba paprastąja pūsline, taip pat pasakykite gydytojui:

- jeigu manote, kad Jums yra infekcija, nors ir lengva, pavyzdžiui, peršalimas. Ląstelės, kurias slopina MabThera, padeda kovoti su infekcija, todėl prieš pradedant gydyti MabThera reikia palaukti, kol infekcija praeis. Taip pat pasakykite gydytojui, jei praeityje Jums buvo daug infekcijų arba sirgote sunkiomis infekcijomis.

Vaikams ir paaugliams

Ne Hodžkino limfoma

MabThera gali būti vartojamas vaikams ir paaugliams (6 mėnesių amžiaus ir vyresniems), sergantiems ne Hodžkino limfoma, o būtent CD20 teigiama difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL), Berkito (*Burkitt*) limfoma (BL) ar Berkito (*Burkitt*) leukemija (ūmine subrendusių B ląstelių leukemija) (ÜBLL) arba į Berkito (*Burkitt*) panašia limfoma (BPL), gydyti.

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas esate jaunesni nei 18 metų amžiaus, prieš vartodami šį vaistą pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Granuliomatozė su poliangitu arba mikroskopinis poliangitas

MabThera gali būti vartojamas suaugusiems pacientams bei 2 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems sunkia, aktyvios eigos granuliomatoze su poliangitu (anksčiau vadinta Wegener'io granuliomatoze) ar mikroskopiniu poliangitu, gydyti. Yra nedaug duomenų apie MabThera vartojimą vaikų ir jaunų pacientų, sergančių kitomis ligomis, gydymui.

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas esate jaunesni nei 18 metų amžiaus, prieš vartodami šį vaistą pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Kiti vaistai ir MabThera

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Tai apima ir be recepto įsigytus vaistus bei augalinius vaistus. Tai svarbu, kadangi MabThera gali daryti įtaką kai kurių kitų vaistų poveikiui. Taip pat ir kai kurie kiti vaistai gali daryti įtaką MabThera poveikiui.

Ypatingai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui:

- jeigu vartojate vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti. Gydytojas gali Jums nurodyti nevertoti šių kitų vaistų likus 12 valandų iki MabThera leidimo. Taip yra todėl, kad kai kuriems žmonėms MabThera vartojimo metu sumažėja kraujospūdis;
- jeigu anksčiau vartojote vaistų, kurie gali veikti Jūsų imuninę sistemą, pavyzdžiui, chemoterapinių ar imunosupresinių vaistų.

Jeigu Jums yra kuri nors iš anksčiau nurodytų sąlygų (arba dėl to abejojate), prieš Jums leidžiant MabThera pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą būtinai pasakykite apie tai gydytojui arba slaugytojai. Tai reikalinga todėl, kad MabThera gali prasiskverbti pro placentą ir gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

Jeigu esate vaisinga moteris, Jūs ir Jūsų partneris MabThera vartojimo metu turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Šias priemones taip pat turite naudoti ir 12 mėnesių nuo paskutiniosios MabThera dozės vartojimo.

MabThera vartojimo metu žindyti negalima. Taip pat nežindykite kūdikio 12 mėnesių nuo paskutiniosios MabThera dozės vartojimo. Taip reikia todėl, kad MabThera labai nendidelis kiekis patenka į žindymą. Kadangi ilgalaikis poveikis žindomiems kūdikiams nėra žinomas, saugumo sumetimais gydymo MabThera metu ir 6 mėnesius po jo žindyti nerekomenduojama.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nežinoma, ar MabThera veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti įrankius ar mechanizmus.

MabThera sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto 10 ml tūrio flakone yra 52,6 mg natrio (pagrindinis virimo / valgomosios druskos komponentas), o kiekviename 50 ml tūrio flakone yra 263,2 mg natrio. Tai atitinka 2,6 % (10 ml flakone) ir 13,2 % (50 ml flakone) didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

3. Kaip vartoti MabThera

Kaip vartojamas šis vaistas?

MabThera Jums leis gydytojas arba slaugytoja, kurie turi patirties Jūsų ligos gydymo srityje. Šio vaisto vartojimo metu gydytojas arba slaugytoja atidžiai stebės Jūsų būklę. Tai būtina, jeigu Jums pasireikštų šalutinių reiškinių.

Gydymo pradžioje Jums visada bus skiriama MabThera lašinė infuzija į veną.

Prieš MabThera vartojimą skiriami vaistai

Prieš Jums leidžiant MabThera, gydytojas Jums paskirs kitų vaistų (tai vadinama premedikacija), norėdamas apsaugoti nuo šalutinių reiškinių pasireiškimo ar juos palengvinti.

Kokia dozė Jums bus skiriama ir kaip dažnai?

a) Jeigu gydoma nuo ne Hodžkino limfomos

- *Jei Jums skiriamas tik MabThera*
MabThera Jums bus leidžiamas kartą per savaitę 4 savaites. MabThera gydymo kursai gali būti kartojami.
- *Jei MabThera Jums skiriamas kartu su chemoterapija*
MabThera Jums bus leidžiamas tą pačią chemoterapijos vartojimo dieną. Paprastai vaistų bus skiriama kartą kas 3 savaites iki 8 kartų.
- *Jei pradinis gydymas bus veiksmingas, toliau gali būti skiriamas palaikomasis gydymas*
MabThera kas 2–3 mėnesius dvejus metus. Jūsų gydytojas gali pakeisti Jūsų gydymą priklausomai nuo to, ar vaistas bus veiksmingas.
- *Jei esate jaunesni kaip 18 metų, MabThera Jums bus leidžiamas kartu su chemoterapija. Per 3,5-5,5 mėnesių trukmės laikotarpį MabThera Jums bus skiriamas iki 6 kartų.*

b) Jeigu gydoma nuo lėtinės limfocitinės leukemijos

Gydant MabThera kartu su chemoterapija, MabThera infuzijos daromos paskutinę dieną prieš pirmąjį ciklą, paskui pirmąjį kiekvieno ciklo dieną, iš viso 6 ciklus. Kiekvieno ciklo trukmė – 28 dienos. Chemoterapija turi būti atliekama po MabThera infuzijos. Gydytojas nuspręs, ar Jums reikia papildomo palaikomojo gydymo.

c) Jeigu gydoma nuo reumatoidinio artrito

Kiekvieną gydymo kursą sudaro dvi atskiros infuzijos, atliekamos dviejų savaitių intervalu. Galimi kartotiniai gydymo MabThera kursai. Atsižvelgdamas į Jūsų ligos požymius ir simptomus gydytojas spręs, kada reikia toliau gydyti MabThera. Tai gali būti po kelių mėnesių.

d) Jeigu gydoma nuo granulimatozės su poliangitu arba mikroskopinio poliangito

Gydymui skiriamos keturios atskiros MabThera infuzijos kas savaitę. Paprastai prieš pradedant gydyti MabThera pacientams skiriamos kortikosteroidų injekcijos. Bet kuriuo metu Jūsų būklei gydyti gydytojas gali skirti per burną vartojamų kortikosteroidų.

Jeigu Jūs esate 18 metų ir vyresni ir Jūsų organizmas gerai reaguoja į šį gydymą, MabThera Jums gali būti paskirtas palaikomajam gydymui. Tuomet bus skiriamos 2 atskiros vaisto infuzijos su 2 savaitių pertrauka tarp jų, o vėliau bus skiriama po 1 infuziją kas 6 mėnesius bent dvejus metus. Gydytojas gali

nuspręsti Jus gydyti MabThera ir ilgiau (iki 5 metų), priklausomai nuo to, kaip gerai Jūsų organizmas reaguoja į šį vaistą.

e) Jeigu gydoma paprastoji pūslinė

Kiekvieną gydymo kursą sudaro dvi atskiros infuzijos, kurios suleidžiamos su 2 savaitių pertrauka. Jeigu Jūsų organizmas gerai reaguoja į gydymą, Jums gali būti paskirtas palaikomasis gydymas MabThera. Palaikomajam gydymui vaisto infuzija bus paskirta praėjus 1 metams ir 18 mėnesių po pradinio gydymo kurso, o vėliau infuzijos bus skiriamos kas 6 mėnesius jeigu reikia; gydytojas gali pakeisti tokį gydymą, priklausomai nuo to, kaip Jūsų organizmas reaguoja į šį vaistą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažniausiai šalutinis poveikis yra silpnas arba vidutinio stiprumo, tačiau kartais gali būti stiprus ir jį reikia gydyti. Retai kai kurios reakcijos būna mirtinos.

Reakcijos į infuziją

Pirmosios infuzijos metu arba per pirmąsias 24 valandas po infuzijos gali pasireikšti karščiavimas, šaltkrėtis ir drebulys. Rečiau kai kuriems ligoniams gali atsirasti infuzijos vietos skausmas, odos pūslelių, niežulys, pykinimas (šleikštulys), nuovargis, galvos skausmas, pasunkėjęs kvėpavimas, liežuvio ar žiočių paburkimas, nosies niežulys ar sloga, vėmimas, karščio pylimas ar nereguliarus širdies plakimas, širdies priepuolis ar mažas trombocitų skaičius. Jeigu sergate širdies liga ar krūtinės angina, šios reakcijos gali pasunkėti. Jeigu Jums arba Jūsų vaikui atsiranda bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami pasakykite infuziją atliekančiam asmeniui**, nes infuziją gali tekti sulėtinti arba kuriam laikui nutraukti. Gali reikėti papildomai gydyti, pavyzdžiui, antihistamininiais vaistais arba paracetamoliu. Kai simptomai praeina arba susilpnėja, infuziją galima tęsti. Po antrosios infuzijos šių reakcijų tikimybė yra mažesnė. Gydytojas gali nuspręsti nutraukti MabThera vartojimą, jei šios reakcijos bus sunkios.

Infekcijos

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireikštų toliau nurodytų infekcijos požymių:

- karščiavimas, kosulys, gerklės skausmas, deginantis skausmas šlapinantis arba silpnumo ar bendro negalavimo pojūtis
- atminties praradimas, apsunkintas mąstymas, pasunkėjęs vaikščiojimas ar apakimas – tai gali pasireikšti dėl labai retos, bet sunkios galvos smegenų infekcijos, kuri gali būti mirtina (progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos arba PDL)
- karščiavimas, galvos skausmas ir kaklo sustingimas, sutrikusi koordinacija (ataksija), asmenybės pasikeitimas, haliucinacijos, sutrikusi sąmonė, traukuliai ar koma – tai gali pasireikšti dėl sunkios galvos smegenų infekcijos, kuri gali būti mirtina (enterovirusinio meningoencefalito)

Jei esate gydomas MabThera, didesnė tikimybė, kad susirgsite infekcine liga.

Dažnai tai būna peršalimas, tačiau pasitaikė ir plaučių uždegimo ar šlapimo takų infekcijos ir sunkios virusinės infekcijos atvejų. Šie reiškiniai išvardyti toliau skyriuje „Kiti šalutiniai reiškiniai“.

Jeigu Jūs esate gydoma(s) nuo reumatoidinio artrito, granuliomatozės su poliangitu, mikroskopinio poliangito ar paprastosios pūslinės, šią informaciją Jūs taip pat rasite „Paciento budrumo lapelyje“, kurį Jums duos gydytojas. Svarbu yra saugoti šį budrumo lapelį ir parodyti jį partneriui ar globėjui.

Odos reakcijos

Labai retai gali pasireikšti sunkios pūslinės odos būklės, kurios gali būti pavojingos gyvybei. Gali atsirasti odos ir gleivinių (pavyzdžiui, burnos ertmės, lyties organų ir akių vokų gleivinių) paraudimas, dažnai susijęs su pūslių susidarymu, taip pat gali pasireikšti karščiavimas. **Jeigu Jums pasireikštų bet kurių iš nurodytų simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Kitas šalutinis poveikis

a) Jei Jums arba Jūsų vaikui skiriamas gydymas nuo ne Hodžkino limfomos arba lėtinės limfocitinės leukemijos

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- bakterijų ar virusų sukeltos infekcijos, bronchitas
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius kartu su karščiavimu ar be jo, sumažėjęs trombocitais vadinamų kraujo ląstelių skaičius
- pykinimas
- lizdinis galvos plikimas, šaltkrėtis, galvos skausmas
- susilpnėjęs imunitetas dėl kraujyje sumažėjusio tam tikrų imunoglobulinais (IgG) vadinamų antikūnų, kurie padeda organizmui kovoti su infekcijomis, kiekio

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kraujo infekcija (sepsis), pneumonija, juostinė pūslelinė, peršalimas, bronchų infekcijos, grybelių sukeltos infekcijos, nežinomo sukėlėjo sukeltos infekcijos, prienosinių ančių uždegimas, hepatitas B
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), sumažėjęs visų kraujo ląstelių skaičius
- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas)
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, kūno svorio sumažėjimas, veido ir kūno pabrinkimas, padidėjusi kraujo fermento (LDH) kiekis, sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje
- neįprastas odos jutimas, pavyzdžiui, tirpimas, dilgčiojimas, dūrimas, deginimas, šliaužiančios odos jutimas, sumažėjęs lietimui pojūtis
- neramumo pojūtis, nemiga
- ryškus veido ir kitų odos sričių paraudimas dėl kraujagyslių išsiplėtimo
- svaigulys, nerimas
- padidėjęs ašarų susidarymas, ašarų latakų veiklos sutrikimas, akių junginės uždegimas (konjunktyvitas)
- spengimas ausyse, ausų skausmas
- širdies sutrikimai (širdies smūgis, nereguliarus širdies plakimas, nenormaliai greitas širdies plakimas)
- padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis, ypač kraujospūdžio sumažėjimas atsistojus
- kvėpavimo takų sienelių raumenų įsitempimas ir dėl to pasireiškiantis švokštimas (bronchų spazmas), plaučių, gerklės ir (arba) prienosinių ančių uždegimas ar dirginimas, dusulys, sloga
- vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, ryklės ir burnos dirginimas ir (arba) išopėjimas, rijimo sutrikimas, vidurių užkietėjimas, nevirškinimas
- valgymo sutrikimai, mažas suvalgyto maisto kiekis, dėl to mažėjantis kūno svoris
- dilgėlinė, sustiprėjęs prakaitavimas, naktinis prakaitavimas
- raumenų sutrikimai, nenormalus raumenų tonuso padidėjimas, sąnarių ar raumenų skausmas, nugaros ir kaklo skausmas
- naviko skausmas
- bendras diskomfortas arba nesmagumo pojūtis, nuovargis, drebulys, į gripą panašūs požymiai
- sutrikusi daugelio organų veikla

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- sutrikęs kraujo krešėjimas, sumažėjusi raudonųjų kraujo ląstelių gamyba, sustiprėjęs raudonųjų kraujo ląstelių irimas (aplažinė hemolizinė anemija), limfmazgių patinimas ar padidėjimas
- bloga nuotaika ir domėjimosi įprastine veikla ar malonumais praradimas, nervingumas
- skonio jutimo sutrikimas, pavyzdžiui, pakitęs skonio pojūtis
- širdies sutrikimai, pavyzdžiui, suretėjęs širdies plakimas, krūtinės skausmas (krūtinės angina)
- astma, sumažėjęs vidaus organus pasiekiančio deguonies kiekis
- pilvo padidėjimas

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- laikinai padidėjęs imunoglobulinais (IgM) vadinamų antikūnų kiekis kraujyje, žūstančių vėžinių ląstelių irimo sukeltas biocheminių medžiagų pusiausvyros sutrikimas kraujyje
- rankų ir kojų nervų pažeidimas, veido paralyžius
- širdies nepakankamumas
- kraujagyslių uždegimas, įskaitant tokį, kuris sukelia odos simptomus
- kvėpavimo nepakankamumas
- žarnų sienelės pažeidimas (prakiurimas)
- sunkios odos ligos, pasireiškiančios pūslių susidarymu ir galinčios kelti pavojų gyvybei; gali pasireikšti odos arba gleivinių (pavyzdžiui, burnos ertmės, lyties organų ar akių vokų gleivinių) paraudimas, dažnai kartu gali susidaryti pūslių ir pasireikšti karščiavimas
- inkstų nepakankamumas
- sunkus regėjimo netekimas

Šalutiniai poveikis, kurio pasireiškimo dažnis nežinomas:

- vėlyvas baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas
- iš karto po infuzijos pasireiškiantis trombocitų skaičiaus sumažėjimas, kuris gali būti grįžtamas, bet kuris retais atvejais gali būti mirtinas
- klausos netekimas, kitų jutimų sutrikimas
- galvos smegenų ir dangalų infekcija ar uždegimas (enterovirusinis meningoencefalitas)

Vaikams ir paaugliams, sergantiems ne Hodžkino limfoma

Iš esmės, ne Hodžkino limfoma sergantiems vaikams ir paaugliams pastebėti šalutiniai reiškiniai buvo panašūs į nustatytuosius reiškiniai suaugusiesiems, sergantiems ne Hodžkino limfoma arba lėtine limfocitine leukemija. Dažniausiai nustatyti šalutiniai reiškiniai buvo karščiavimas, susijęs su sumažėjusiu tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų) kiekiu, burnos gleivinės uždegimas ar išopėjimas bei alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos.

b) Jei gydoma nuo reumatoidinio artrito**Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- infekcijos, pavyzdžiui, plaučių uždegimas (bakterinis)
- skausmas šlapinantis (šlapimo takų infekcija)
- alerginės reakcijos, kurios dažniausiai pasireiškia infuzijos metu, bet gali atsirasti iki 24 valandų po infuzijos
- kraujospūdžio pokyčiai, pykinimas, bėrimas, karščiavimas, niežulys, vandeninga sloga arba nosies užgulimo jausmas, čiaudulys, drebulys, pagreitėjęs širdies plakimas, nuovargis
- galvos skausmas
- gydytojo paskirtų atlikti laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai, įskaitant sumažėjusį kai kurių specifinių baltymų (imunoglobulinų), kurie padeda organizmui kovoti su infekcijomis, kiekį kraujyje

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- infekcijos, pavyzdžiui, bronchų uždegimas (bronchitas)

- pilnumo jausmas arba pulsuojantis skausmas už nosies, skruostų ir akių (sinusitas), pilvo skausmas, vėmimas ir viduriavimas, kvėpavimo sutrikimai
- grybelinė pėdų infekcija („atleto“ pėda)
- didelis cholesterolio kiekis kraujyje
- nenormalus odos jautrumas, pavyzdžiui, tirpimas, tvinkčiojimas, dilgčiojimas ar deginimas, sėdimąjo nervo skausmas, migrena, svaigulys
- plikimas
- nerimas, depresija
- nevirškinimas, viduriavimas, rėmuo, žiočių ir burnos dirginimas ir (arba) išopėjimas
- pilvo sienos, nugaros, raumenų ir (arba) sąnarių skausmas

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- padidėjęs skysčių kaupimasis veide ir kūne
- plaučių ir ryklės uždegimas, dirginimas ir (arba) sunkumo jausmas, kosulys
- odos reakcijos, iš jų dilgėlinė, niežulys ir bėrimas
- alerginės reakcijos, iš jų švokštimas arba dusulys, veido ir liežuvio tinimas, kolapsas

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- simptomų kompleksas, atsiradęs per kelias savaites po MabThera infuzijos (į alergiją panašūs simptomai, pavyzdžiui, bėrimas, niežulys, sąnarių skausmas, padidėję limfmazgiai ir karščiavimas)
- sunkios pūslinės odos būklės, kurios gali būti pavojingos gyvybei. Gali pasireikšti odos ir gleivinės (pavyzdžiui, burnos ertmės, lyties organų ar akių vokų gleivinės) paraudimas, dažnai kartu gali susidaryti pūslių ir pasireikšti karščiavimas

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- sunkios virusinės infekcijos
- galvos smegenų ir dangalų infekcija ar uždegimas (enterovirusinis meningoencefalitas)

Kiti reti MabThera šalutinio poveikio reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų, yra: sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų), kurios padeda kovoti su infekcijomis, skaičius. Kai kurios infekcijos gali būti sunkios (prašytume perskaityti šio skyriaus poskyryje „**Infekcijos**“ pateiktą informaciją).

c) Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas gydomi nuo granuliomatozės su poliangitu arba mikroskopinio poliangito

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- infekcijos, pavyzdžiui, krūtinės ląstos infekcijos, šlapimo takų infekcijos (skausmas šlapinantis), peršalimas ir herpes infekcija
- alerginės reakcijos, kurių dažniausiai pasireiškia infuzijos metu, bet gali atsirasti iki 24 valandų po infuzijos
- viduriavimas
- kosulys ar dusulys
- kraujavimas iš nosies
- padidėjęs kraujospūdis
- sąnarių ar nugaros skausmas
- raumenų trūkčiojimai ar drebėjimas
- svaigimo pojūtis
- tremoras (drebėjimas, dažniausiai plaštakų)
- sunkumas užmigti (nemiga)
- plaštakų ar čiurnų patinimas

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nevirškinimo pojūtis
- vidurių užkietėjimas

- odos bėrimas, įskaitant aknę arba spuogus
- karščio pylimas arba odos paraudimas
- karščiavimas
- nosies užgulimas ar varvėjimas
- įtempti ar skausmingi raumenys
- raumenų skausmas arba plaštakų ir pėdų skausmas
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė)
- sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje
- padidėjęs kalio kiekis kraujyje
- pakitęs širdies susitraukimų ritmas arba greitesnis nei įprasta širdies plakimas

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- sunkios pūslinės odos būklės, kurios gali būti pavojingos gyvybei. Gali pasireikšti odos ir gleivinės (pavyzdžiui, burnos ertmės, lyties organų ar akių vokų gleivinės) paraudimas, dažnai kartu gali susidaryti pūslių ir pasireikšti karščiavimas
- ankstesnės hepatito B infekcijos atsinaujinimas

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- sunkios virusinės infekcijos
- galvos smegenų ir dangalų infekcija ar uždegimas (enterovirusinis meningoencefalitas)

Vaikai ir paaugliai, sergantys granuliomatoze su poliangiitu ar mikroskopiniu poliangiitu

Iš esmės, šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems granulomatoze su poliangiitu ar mikroskopiniu poliangiitu, buvo panašus į nustatytuosius reiškinius suaugusiesiems, sergantiems granuliomatoze su poliangiitu ar mikroskopiniu poliangiitu. Dažniausias stebėtas šalutinis poveikis buvo infekcijos, alerginės reakcijos ir pykinimas.

d) Jeigu gydoma paprastoji pūslinė

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- alerginės reakcijos, kurių dažniausiai pasireiškia infuzijos metu, bet gali atsirasti iki 24 valandų po infuzijos
- galvos skausmas
- infekcijos, pavyzdžiui, krūtinės ląstos infekcijos
- ilgai trunkanti depresija
- plaukų slinkimas

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- infekcijos, pavyzdžiui, įprastas peršalimas, herpes infekcija, akių infekcija, burnos pienligė ir šlapimo takų infekcijos (skausmas šlapinantis)
- nuotaikos sutrikimai, pavyzdžiui, dirglumas ir depresija
- odos sutrikimai, pavyzdžiui, niežulys, dilgėlinė ir gerybiniai navikai
- nuovargio ar svaigimo jausmas
- karščiavimas
- skausmingi sąnariai ar nugara
- pilvo skausmas
- raumenų skausmas
- greitesnis nei įprastai širdies plakimas

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- sunkios virusinės infekcijos
- galvos smegenų ir dangalų infekcija ar uždegimas (enterovirusinis meningoencefalitas)

Vartojant MabThera taip pat gali pakisti gydytojo paskirtų atlikti laboratorinių tyrimų rodikliai. Jei MabThera vartojamas kartu su kitais vaistais, kai kuriuos šalutinius reiškinius gali sukelti pastarieji.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti MabThera

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6 Pakuotės turinys ir kita informacija

MabThera sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rituksimabas. 10 ml tūrio flakone yra 100 mg rituksimabo (10 mg/ml). 50 ml tūrio flakone yra 500 mg rituksimabo (10 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra natrio citratas (E 331), polisorbato 80 (E 433), natrio chloridas, natrio hidroksidas (E 524), vandenilio chlorido rūgštis (E 507) ir injekcinis vanduo. Žiūrėkite 2 skyriuje „MabThera sudėtyje yra natrio“.

MabThera išvaizda ir kiekis pakuotėje

MabThera 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus ar opalinis, bespalvis ar gelsvas skystis, tiekiamas bespalvio stiklo flakone, užkimštame aliuminio plomba apjuostu fluoro dervos guminiu kamščiu ir nuplėšiamu raudonu plastiko dangteliu.

10 ml tūrio flakonas – pakuotėje yra 2 flakonai.

MabThera 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus ar opalinis, bespalvis ar gelsvas skystis, tiekiamas bespalvio stiklo flakone, užkimštame aliuminio plomba apjuostu fluoro dervos guminiu kamščiu ir nuplėšiamu pilku plastiko dangteliu.

50 ml tūrio flakonas – pakuotėje yra 1 flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639, Grenzach-Wyhlen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 – 21 425 70 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 – 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 – 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 – 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

MabThera 1 400 mg tirpalas poodinei injekcijai rituksimabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra MabThera ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant MabThera
3. Kaip vartoti MabThera
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti MabThera
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra MabThera ir kam jis vartojamas

Kas yra MabThera?

MabThera sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos rituksimabu. Tai yra baltymo, vadinamo monokloniniu antikūnu, rūšis. Vaistas jungiasi prie baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų B limfocitais, paviršiaus. Prisijungęs prie šių ląstelių paviršiaus rituksimabas sukelia jų žūtį.

MabThera tiekiamas kaip lašiniu būdu į veną vartojamas vaistas (vadinamas MabThera 100 mg arba MabThera 500 mg koncentratu infuziniam tirpalui) ir kaip injekcijos po oda būdu vartojamas vaistas (vadinamas MabThera 1 400 mg arba MabThera 1 600 mg tirpalu poodinei injekcijai).

Kam MabThera vartojamas?

MabThera 1 400 mg vartojamas Ne Hodžkino limfoma sergantiems suaugusiems pacientams gydyti.

- Tai limfinio audinio (limfinės sistemos dalies) liga, kuri pažeidžia B limfocitais vadinamas baltąsias kraujo ląsteles.

MabThera 1 400 mg gali būti vartojamas vienas arba kartu su kitais vaistais, kurie vadinami „chemoterapija“.

Gydymo pradžioje Jums visada bus skiriama MabThera lašinė infuzija į veną.

Vėliau Jums bus skiriamos MabThera injekcijos po oda. Gydytojas nuspręs, kada reikia pradėti skirti MabThera injekcijas po oda.

Pacientams, kuriems pradinis gydymas buvo veiksmingas, MabThera gali būti vartojamas ilgalaikiam (palaikomajam) gydymui 2 metus.

2. Kas žinotina prieš vartojant MabThera

MabThera vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija rituksimabui, kitiems į rituksimabą panašiams baltymams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija hialuronidazei (fermentui, kuris didina sušvirkštos veikliosios medžiagos absorbciją);
- jeigu šiuo metu sergate sunkia, aktyvia infekcine liga;

- jeigu susilpnėjusi Jūsų imuninė sistema.

Jeigu Jums yra kuri nors iš anksčiau nurodytų būklių, MabThera nevartokite. Jeigu dėl to abejojate, prieš Jums suleidžiant MabThera pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš Jums suleidžiant MabThera:

- jeigu anksčiau sirgote arba dabar galite sirgti hepatitu, nes retais atvejais vartojant MabThera gali vėl suaktyvėti hepatito B infekcija ir labai retai tai gali būti mirtina; pacientai, kuriems yra buvusi hepatito B infekcija, bus gydytojo atidžiai stebimi, ar neatsiranda šios infekcijos požymių;
- jeigu esate sirgę širdies liga (pvz., krūtinės angina, sustiprėjusiu ar nereguliariu širdies plakimu arba širdies nepakankamumu) arba Jums buvo kvėpavimo sutrikimų.

Jeigu Jums yra kuri nors iš anksčiau nurodytų būklių (arba dėl to abejojate), prieš Jums leidžiant MabThera pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja. Gydytojui gali reikėti imtis specialių Jūsų būklės stebėjimo priemonių gydymo MabThera metu.

Kiekviename šio vaisto 15 ml flakone yra 7,02 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,6 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

Taip pat pasitarkite su savo gydytoju, jeigu manote, kad netrukus Jus reikės vakcinuoti, įskaitant vakcinaciją prieš kelionę į kitas šalis. Kai kuriomis vakcinomis negalima vakcinuoti, kai gydoma MabThera arba artimiausiais mėnesiais po gydymo. Gydytojas patikrins, ar Jus reikia vakcinuoti prieš gydymą MabThera.

Vaikams ir paaugliams

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas esate jaunesni kaip 18 metų, prieš leidžiant MabThera pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja. Taip reikia dėl to, kad yra nelabai daug informacijos apie MabThera vartojimą vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir MabThera

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Tai apima ir be recepto įsigytus vaistus bei augalinius vaistus. Tai svarbu, kadangi MabThera gali daryti įtaką kurių kitų vaistų poveikiui. Taip pat ir kai kurie kiti vaistai gali daryti įtaką MabThera poveikiui.

Ypatingai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui:

- jeigu vartojate vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti. Gydytojas gali Jums nurodyti nevartoti šių kitų vaistų likus 12 valandų iki MabThera leidimo. Taip yra todėl, kad kai kuriems žmonėms MabThera vartojimo metu sumažėja kraujospūdis
- jeigu anksčiau vartojote vaistų, kurie gali veikti Jūsų imuninę sistemą, pavyzdžiui, chemoterapinių ar imunosupresinių vaistų

Jeigu Jums yra kuri nors iš anksčiau nurodytų sąlygų (arba dėl to abejojate), prieš Jums leidžiant MabThera pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą būtinai pasakykite apie tai gydytojui arba slaugytojai. Tai reikalinga todėl, kad MabThera gali prasiskverbti pro placentą ir gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

Jeigu esate vaisinga moteris, Jūs ir Jūsų partneris MabThera vartojimo metu turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Šias priemones taip pat turite naudoti ir 12 mėnesių nuo paskutiniosios MabThera dozės vartojimo. Taip pat negalima žindyti kūdikio 12 mėnesių nuo paskutiniosios MabThera dozės vartojimo. Taip reikia todėl, labai nedidelis kiekis patenka į žindymą.

pieną. Kadangi ilgalaikis poveikis žindomiems kūdikiams nėra žinomas, saugumo sumetimais gydymo MabThera metu ir ir 6 mėnesius po jo žindyti nerekomenduojama.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nežinoma, ar MabThera veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti įrankius ar mechanizmus.

MabThera sudėtyje yra natrio

Šiame vaiste yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg) 11,7 ml flakone, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti MabThera

Kaip vartojamas šis vaistas?

MabThera Jums leis gydytojas arba slaugytoja, kurie turi patirties Jūsų ligos gydymo srityje. Šio vaisto vartojimo metu gydytojas arba slaugytoja atidžiai stebės Jūsų būklę. Tai būtina, jeigu Jums pasireikštų šalutinių reiškinių.

Gydymo pradžioje Jums visada bus skiriama MabThera lašinė infuzija į veną.

Vėliau Jums bus skiriamos MabThera injekcijos po oda (poodinės injekcijos) per maždaug 5 minutes. Prie stiklo flakono yra pridėtas nuplėšiamas lipdukas, kuriame yra nurodytas vaistas. Prieš injekciją gydytojas ar slaugytoja šį lipduką priklijuos prie švirkšto.

Gydytojas nuspręs, kada reikia pradėti skirti MabThera injekcijas po oda.

Vaisto skiriama injekcijos po oda būdu pilvo srityje; vaisto negalima leisti kitose srityje, taip pat negalima toje pilvo srityje, kurios oda paraudusi, sumušta, jautri, sukietėjusi, arba ten, kur yra apgamų ar randų.

Prieš MabThera vartojimą skiriami vaistai

Prieš Jums leidžiant MabThera, gydytojas Jums paskirs kitų vaistų (tai vadinama premedikacija), norėdamas apsaugoti nuo šalutinių reiškinių pasireiškimo ar juos palengvinti.

Kokia dozė Jums bus skiriama ir kaip dažnai?

- MabThera bus leidžiamas tą pačią chemoterapijos vartojimo dieną. Paprastai vaistų bus skiriama kartą kas 3 savaites iki 8 kartų.
- Jeigu pradinis gydymas bus veiksmingas, toliau gali būti skiriamas palaikomasis gydymas MabThera kas 2–3 mėnesius dvejus metus.

Jūsų gydytojas gali pakeisti Jūsų gydymą priklausomai nuo to, ar vaistas bus veiksmingas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažniausiai šalutinis poveikis yra silpnas arba vidutinio stiprumo, tačiau kartais gali būti sunkus ir jį reikia gydyti. Retai kai kurie šalutiniai reiškiniai gali lemti mirtį.

Vaisto vartojimo vietos reakcijos

Daugeliui pacientų pasireiškia vietinių šalutinių reiškinių MabThera injekcijos vietoje. Šie reiškiniai gali būti tokie: skausmas, patinimas, kraujosruva, kraujavimas, odos paraudimas, niežėjimas ir bėrimas.

Gydytojas gali nuspręsti nutraukti MabThera vartojimą, jei šios reakcijos bus sunkios.

Infekcijos

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireikštų toliau nurodytų infekcijos požymių:

- karščiavimas, kosulys, gerklės skausmas, deginantis skausmas šlapinantis arba silpnumo ar bendro negalavimo pojūtis
- atminties praradimas, apsumkintas mąstymas, pasunkėjęs vaikščiojimas ar apakimas – tai gali pasireikšti dėl labai retos, bet sunkios galvos smegenų infekcijos, kuri gali būti mirtina (progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos arba PDL)
- karščiavimas, galvos skausmas ir kaklo sustingimas, sutrikusi koordinacija (ataksija), asmenybės pasikeitimas, haliucinacijos, sutrikusi sąmonė, traukuliai ar koma – tai gali pasireikšti dėl sunkios galvos smegenų infekcijos, kuri gali būti mirtina (enterovirusinio meningoencefalito)

Jei esate gydomas MabThera, didesnė tikimybė, kad susirgsite infekcine liga.

Dažnai tai būna peršalimas, tačiau pasitaikė ir plaučių uždegimo ar šlapimo takų infekcijos atvejų. Šie reiškiniai išvardyti toliau skyriuje „Kiti šalutinio poveikio reiškiniai“.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- bakterijų ar virusų sukeltos infekcijos, bronchitas
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius kartu su karščiavimu ar be jo, sumažėjęs trombocitais vadinamų kraujo plokštelių skaičius
- pykinimas
- lizdinis galvos plikimas, šaltkrėtis, galvos skausmas
- susilpnėjęs imunitetas dėl kraujyje sumažėjusio tam tikrų imunoglobulinais (IgG) vadinamų antikūnų, kurie padeda organizmui kovoti su infekcijomis, kiekio

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kraujo infekcija (sepsis), plaučių uždegimas, juostinė pūslelinė, peršalimas, bronchų infekcijos, grybelių sukeltos infekcijos, nežinomo sukėlėjo sukeltos infekcijos, prienosinių ančių uždegimas, hepatitas B
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), sumažėjęs visų kraujo ląstelių skaičius
- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas)
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, kūno svorio sumažėjimas, veido ir kūno pabrinkimas, padidėjęs kraujo fermento (LDH) kiekis, sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje
- neįprastas odos jutimas, pavyzdžiui, tirpimas, dilgčiojimas, dūrimas, deginimas, ropojimo ant odos jutimas, sumažėjęs lietimui pojūtis
- neramumo pojūtis, nemiga
- ryškus veido ir kitų odos sričių paraudimas dėl kraujagyslių išsiplėtimo
- svaigulys, nerimas
- padidėjęs ašarų susidarymas, ašarų lataukų veiklos sutrikimas, akių junginės uždegimas (konjunktyvitas)
- spengimas ausyse, ausų skausmas
- širdies sutrikimai (širdies smūgis, nereguliarus širdies plakimas, nenormaliai greitas širdies plakimas)
- padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis, ypač kraujospūdžio sumažėjimas atsistojus
- kvėpavimo takų sienelių raumenų įsitempimas ir dėl to pasireiškiantis švokštimas (bronchų spazmas), plaučių, gerklės ir (arba) prienosinių ančių uždegimas ar dirginimas, dusulys, sloga
- vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, ryklės ir burnos dirginimas ir (arba) išopėjimas, rijimo sutrikimas, vidurių užkietėjimas, nevirškinimas
- valgymo sutrikimai, mažas suvalgyto maisto kiekis, dėl to mažėjantis kūno svoris
- dilgėlinė, sustiprėjęs prakaitavimas, naktinis prakaitavimas

- raumenų sutrikimai, nenormalus raumenų tonuso padidėjimas, sąnarių ar raumenų skausmas, nugaros ir kaklo skausmas
- naviko skausmas
- bendras diskomfortas arba nesmagumo pojūtis, nuovargis, drebulys, į gripą panašūs požymiai
- sutrikusi daugelio organų veikla

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- sutrikęs kraujo krešėjimas, sumažėjusi raudonųjų kraujo ląstelių gamyba, sustiprėjęs raudonųjų kraujo ląstelių irimas (aplatinė hemolizinė anemija), limfmazgių patinimas ar padidėjimas
- bloga nuotaika ir domėjimosi įprastine veikla ar malonumais praradimas, nervingumas
- skonio jutimo sutrikimas, pavyzdžiui, pakitęs skonio pojūtis
- širdies sutrikimai, pavyzdžiui, suretėjęs širdies plakimas, krūtinės skausmas (krūtinės angina)
- astma, sumažėjęs vidaus organus pasiekiančio deguonies kiekis
- pilvo padidėjimas

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- laikinai padidėjęs imunoglobulinais (IgM) vadinamų antikūnų kiekis kraujyje, žūstančių vėžinių ląstelių irimo sukeltas biocheminių medžiagų pusiausvyros sutrikimas kraujyje
- rankų ir kojų nervų pažeidimas, veido paralyžius
- širdies nepakankamumas
- kraujagyslių uždegimas, įskaitant tokį, kuris sukelia odos simptomus
- kvėpavimo nepakankamumas
- žarnų sienelės pažeidimas (prakiurimas)
- sunkios odos ligos, pasireiškiančios pūslių susidarymu ir galinčios kelti pavojų gyvybei;
- inkstų nepakankamumas
- sunkus regėjimo netekimas (iš galvos smegenų išeinančio nervo pažeidimo požymis)

Šalutinis poveikis, kurio pasireiškimo dažnis nežinomas:

- vėlyvas baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas
- iš karto po infuzijos pasireiškiantis trombocitų skaičiaus sumažėjimas, kuris gali būti grįžtamas, bet kuris retais atvejais gali būti mirtinas
- klausos netekimas, kitų jutimų sutrikimas
- galvos smegenų ir dangalų infekcija ar uždegimas (enterovirusinis meningoencefalitas)

Vartojant MabThera taip pat gali pakisti gydytojo paskirtų atlikti laboratorinių tyrimų rodikliai.

Jei MabThera vartojamas kartu su kitais vaistais, kai kuriuos šalutinius reiškinius gali sukelti pastarieji.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti MabThera

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6 Pakuotės turinys ir kita informacija

MabThera 1 400 mg tirpalo poodinei injekcijai sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rituksimabas. Kiekviename flakone yra 1 400 mg/11,7 ml rituksimabo. Kiekviename tirpalo mililitre yra 120 mg rituksimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra rekombinantinė žmogaus hialuronidazė (rHuPH20), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, α,α -trehalozė dihidratas, metioninas, polisorbato 80 (E 433), injekcinis vanduo. Žiūrėkite 2 skyriuje „MabThera sudėtyje yra natrio“.

MabThera 1 400 mg tirpalo poodinei injekcijai išvaizda ir kiekis pakuotėje

MabThera yra paruoštas vartoti, skaidrus ar opalinis, bespalvis ar gelsvas tirpalas, tiekiamas kaip tirpalas poodinei injekcijai bespalvio stiklo flakonuose, užkimštuose butilo gumos kamščiu su aliuminio dangteliu ir nuplėšiamu rausvos spalvos plastiko disku.

Kiekviename flakone yra 1 400 mg/11,7 ml rituksimabo. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

MabThera 1 600 mg tirpalas poodinei injekcijai rituksimabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra MabThera ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums vartojant MabThera
3. Kaip vartoti MabThera
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti MabThera
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra MabThera ir kam jis vartojamas

Kas yra MabThera?

MabThera sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos rituksimabu. Tai yra baltymo, vadinamo monokloniniu antikūnu, rūšis. Vaistas jungiasi prie baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų B limfocitais, paviršiaus. Prisijungęs prie šių ląstelių paviršiaus rituksimabas sukelia jų žūtį.

MabThera tiekiamas kaip lašiniu būdu į veną vartojamas vaistas (vadinamas MabThera 100 mg arba MabThera 500 mg koncentratu infuziniam tirpalui) ir kaip injekcijos po oda būdu vartojamas vaistas (vadinamas MabThera 1 400 mg arba MabThera 1 600 mg tirpalu poodinei injekcijai).

Kam MabThera vartojamas?

1 600 mg stiprumo MabThera vartojamas lėtine limfocitine leukemija sergantiems suaugusiems pacientams gydyti.

- Lėtinė limfocitinė leukemija (LLL) yra dažniausia suaugusių žmonių leukemijos rūšis. LLL pažeidžia tam tikras baltąsias kraujo ląsteles – vadinamuosius B limfocitus, kurie susidaro kaulų čiulpuose ir vystosi limfmazgiuose. LLL sergantys ligoniai turi per daug pakitusių limfocitų, kurie kaupiasi daugiausia kaulų čiulpuose ir kraujyje. Šių nenormalių B limfocitų dauginimasis sukelia simptomus, kurie gali Jums atsirasti.

MabThera kartu su chemoterapija ardo šias ląsteles, o biologinis vyksmas palaipsniui jas pašalina iš organizmo.

1 600 mg stiprumo MabThera Jums bus skiriamas kartu su kitais vaistais, kurie vadinami „chemoterapija“.

Gydymo pradžioje Jums visada bus skiriama MabThera lašinė infuzija į veną.

Vėliau Jums bus skiriamos MabThera injekcijos po oda. Gydytojas nuspręs, kada reikia pradėti skirti MabThera injekcijas po oda.

2. Kas žinotina prieš vartojant MabThera

MabThera vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija rituksimabui, kitiems į rituksimabą panašiams baltymams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija hialuronidazei (fermentui, kuris didina sušvirkštos veikliosios medžiagos absorbciją);
- jeigu šiuo metu sergate sunkia, aktyvia infekcine liga;
- jeigu susilpnėjusi Jūsų imuninė sistema.

Jeigu Jums yra kuri nors iš anksčiau nurodytų būklių, MabThera nevartokite. Jeigu dėl to abejojate, prieš Jums suleidžiant MabThera pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš Jums suleidžiant MabThera:

- jeigu anksčiau sirgote arba dabar galite sirgti hepatitu, nes retais atvejais vartojant MabThera gali vėl suaktyvėti hepatito B infekcija ir labai retai tai gali būti mirtina; pacientai, kuriems yra buvusi hepatito B infekcija, bus gydytojo atidžiai stebimi, ar neatsiranda šios infekcijos požymių;
- jeigu esate sirgę širdies liga (pvz., krūtinės angina, sustiprėjusiu ar nereguliariu širdies plakimu arba širdies nepakankamumu) arba Jums buvo kvėpavimo sutrikimų.

Jeigu Jums yra kuri nors iš anksčiau nurodytų būklių (arba dėl to abejojate), prieš Jums leidžiant MabThera pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja. Gydytojui gali reikėti imtis specialių Jūsų būklės stebėjimo priemonių gydymo MabThera metu.

Kiekviename šio vaisto 20 ml flakone yra 8,04 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,6 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

Taip pat pasitarkite su savo gydytoju, jeigu manote, kad netrukus Jus reikės vakcinuoti, įskaitant vakcinaciją prieš kelionę į kitas šalis. Kai kuriomis vakcinomis negalima vakcinuoti, kai gydoma MabThera arba artimiausiais mėnesiais po gydymo. Gydytojas patikrins, ar Jus reikia vakcinuoti prieš gydymą MabThera.

Vaikams ir paaugliams

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas esate jaunesni kaip 18 metų, prieš leidžiant MabThera pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja. Taip reikia dėl to, kad yra nelabai daug informacijos apie MabThera vartojimą vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir MabThera

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Tai apima ir be recepto įsigytus vaistus bei augalinius vaistus. Tai svarbu, kadangi MabThera gali daryti įtaką kurių kitų vaistų poveikiui. Taip pat ir kai kurie kiti vaistai gali daryti įtaką MabThera poveikiui.

Ypatingai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui:

- jeigu vartojate vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti. Gydytojas gali Jums nurodyti nevartoti šių kitų vaistų likus 12 valandų iki MabThera leidimo. Taip yra todėl, kad kai kuriems žmonėms MabThera vartojimo metu sumažėja kraujospūdis
- jeigu anksčiau vartojote vaistų, kurie gali veikti Jūsų imuninę sistemą, pavyzdžiui, chemoterapinių ar imunosupresinių vaistų

Jeigu Jums yra kuri nors iš anksčiau nurodytų sąlygų (arba dėl to abejojate), prieš Jums leidžiant MabThera pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą būtinai pasakykite apie tai gydytojui arba slaugytojai. Tai reikalinga todėl, kad MabThera gali prisiskverbti pro placentą ir gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

Jeigu esate vaisinga moteris, Jūs ir Jūsų partneris MabThera vartojimo metu turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Šias priemones taip pat turite naudoti ir 12 mėnesių nuo paskutiniosios MabThera dozės vartojimo. Taip pat negalima žindyti kūdikio 12 mėnesių nuo paskutiniosios MabThera dozės vartojimo. Taip reikia todėl, kad MabThera labai nedidelis kiekis patenka į žindymą pieną. Kadangi ilgalaikis poveikis žindomiems kūdikiams nėra žinomas, saugumo sumetimais gydymo MabThera metu ir 6 mėnesius po jo žindyti nerekomenduojama.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nežinoma, ar MabThera veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti įrankius ar mechanizmus.

MabThera sudėtyje yra natrio

Šiame vaiste yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg) 13,4 ml flakone, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti MabThera

Kaip vartojamas šis vaistas

MabThera Jums leis gydytojas arba slaugytoja, kurie turi patirties Jūsų ligos gydymo srityje. Šio vaisto vartojimo metu gydytojas arba slaugytoja atidžiai stebės Jūsų būklę. Tai būtina, jeigu Jums pasireikštų šalutinių reiškinių.

Gydymo pradžioje Jums visada bus skiriama MabThera lašinė infuzija į veną.

Vėliau Jums bus skiriamos MabThera injekcijos po oda (poodinės injekcijos) per maždaug 7 minutes. Prie stiklo flakono yra pridėtas nuplėšiamas lipdukas, kuriame yra nurodytas vaistas. Prieš injekciją gydytojas ar slaugytoja šį lipduką priklijuos prie švirkšto.

Gydytojas nuspręs, kada reikia pradėti skirti MabThera injekcijas po oda.

Vaisto skiriama injekcijos po oda būdu pilvo srityje; vaisto negalima leisti kitose srityje, taip pat negalima toje pilvo srityje, kurios oda paraudusi, sumušta, jautri, sukietėjusi, arba ten, kur yra apgamų ar randų.

Prieš MabThera vartojimą skiriami vaistai

Prieš Jums leidžiant MabThera, gydytojas Jums paskirs kitų vaistų (tai vadinama premedikacija), norėdamas apsaugoti nuo šalutinių reiškinių pasireiškimo ar juos palengvinti.

Kokia dozė Jums bus skiriama ir kaip dažnai

Kai Jums skiriamas gydymas MabThera kartu su chemoterapija, 1-ojo gydymo ciklo nulinę dieną Jums bus skirta MabThera lašinė infuzija į veną, vėliau kiekvieno naujo gydymo ciklo 1-ąją dieną bus skiriamos vaisto injekcijos po oda. Iš viso bus skiriami 6 gydymo ciklai. Kiekvieno ciklo trukmė yra 28 dienos. Chemoterapija turi būti skiriama po MabThera vartojimo.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums reikia vartoti papildomą palaikomąjį gydymą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažniausiai šalutinis poveikis yra silpnas arba vidutinio stiprumo, tačiau kartais gali būti sunkus ir jį reikia gydyti. Retai kai kurie šalutiniai reiškiniai gali lemti mirtį.

Vaisto vartojimo vietos reakcijos

Daugeliui pacientų pasireiškia vietinių šalutinių reiškinų MabThera injekcijos vietoje. Šie reiškiniai gali būti tokie: skausmas, patinimas, kraujosruva, kraujavimas, odos paraudimas, niežėjimas ir bėrimas.

Gydytojas gali nuspręsti nutraukti MabThera vartojimą, jei šios reakcijos bus sunkios.

Infekcijos

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė toliau nurodytų infekcijos požymių:

- karščiavimas, kosulys, gerklės skausmas, deginantis skausmas šlapinantis arba silpnumo ar bendro negalavimo pojūtis
- atminties praradimas, apsunkintas mąstymas, pasunkėjęs vaikščiojimas ar apakimas – tai gali pasireikšti dėl labai retos, bet sunkios galvos smegenų infekcijos, kuri gali būti mirtina (progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos arba PDL)
- karščiavimas, galvos skausmas ir kaklo sustingimas, sutrikusi koordinacija (ataksija), asmenybės pasikeitimas, haliucinacijos, sutrikusi sąmonė, traukuliai ar koma – tai gali pasireikšti dėl sunkios galvos smegenų infekcijos, kuri gali būti mirtina (enterovirusinio meningoencefalito)

Jei esate gydomas MabThera, didesnė tikimybė, kad susirgsite infekcine liga.

Dažnai tai būna peršalimas, tačiau pasitaikė ir plaučių uždegimo ar šlapimo takų infekcijos atvejų. Šie reiškiniai išvardyti toliau skyriuje „Kiti šalutinio poveikio reiškiniai“.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- bakterijų ar virusų sukeltos infekcijos, bronchitas
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius kartu su karščiavimu ar be jo, sumažėjęs trombocitais vadinamų kraujo plokštelių skaičius
- pykinimas
- lizdinis galvos plikimas, šaltkrėtis, galvos skausmas
- susilpnėjęs imunitetas dėl kraujyje sumažėjusio tam tikrų imunoglobulinais (IgG) vadinamų antikūnų, kurie padeda organizmui kovoti su infekcijomis, kiekio

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kraujo infekcija (sepsis), plaučių uždegimas, juostinė pūslelinė, peršalimas, bronchų infekcijos, grybelių sukeltos infekcijos, nežinomo sukėlėjo sukeltos infekcijos, prienosinių ančių uždegimas, hepatitas B
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), sumažėjęs visų kraujo ląstelių skaičius
- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas)
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, kūno svorio sumažėjimas, veido ir kūno pabrinkimas, padidėjęs kraujo fermento (LDH) kiekis, sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje
- neįprastas odos jutimas, pavyzdžiui, tirpimas, dilgčiojimas, dūrimas, deginimas, ropojimo ant odos jutimas, sumažėjęs lietimui pojūtis
- neramumo pojūtis, nemiga
- ryškus veido ir kitų odos sričių paraudimas dėl kraujagyslių išsiplėtimo
- svaigulys, nerimas
- padidėjęs ašarų susidarymas, ašarų lataukų veiklos sutrikimas, akių junginės uždegimas (konjunktyvitas)
- spengimas ausyse, ausų skausmas
- širdies sutrikimai (širdies smūgis, nereguliarus širdies plakimas, nenormaliai greitas širdies plakimas)
- padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis, ypač kraujospūdžio sumažėjimas atsistojus

- kvėpavimo takų sienelių raumenų įsitempimas ir dėl to pasireiškiantis švokštimas (bronchų spazmas), plaučių, gerklės ir (arba) prienosinių ančių uždegimas ar dirginimas, dusulys, sloga
- vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, ryklės ir burnos dirginimas ir (arba) išopėjimas, rijimo sutrikimas, vidurių užkietėjimas, nevirškinimas
- valgymo sutrikimai, mažas suvalgyto maisto kiekis, dėl to mažėjantis kūno svoris
- dilgėlinė, sustiprėjęs prakaitavimas, naktinis prakaitavimas
- raumenų sutrikimai, nenormalus raumenų tonuso padidėjimas, sąnarių ar raumenų skausmas, nugaros ir kaklo skausmas
- naviko skausmas
- bendras diskomfortas arba nesmagumo pojūtis, nuovargis, drebulys, į gripą panašūs požymiai
- sutrikusi daugelio organų veikla

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- sutrikęs kraujo krešėjimas, sumažėjusi raudonųjų kraujo ląstelių gamyba, sustiprėjęs raudonųjų kraujo ląstelių irimas (aplazinė hemolizinė anemija), limfmazgių patinimas ar padidėjimas
- bloga nuotaika ir domėjimosi įprastine veikla ar malonumais praradimas, nervingumas
- skonio jutimo sutrikimas, pavyzdžiui, pakitęs skonio pojūtis
- širdies sutrikimai, pavyzdžiui, suretėjęs širdies plakimas, krūtinės skausmas (krūtinės angina)
- astma, sumažėjęs vidaus organus pasiekiančio deguonies kiekis
- pilvo padidėjimas

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- laikinai padidėjęs imunoglobulinais (IgM) vadinamų antikūnų kiekis kraujyje, žūstančių vėžinių ląstelių irimo sukeltas biocheminių medžiagų pusiausvyros sutrikimas kraujyje
- rankų ir kojų nervų pažeidimas, veido paralyžius
- širdies nepakankamumas
- kraujagyslių uždegimas, įskaitant tokį, kuris sukelia odos simptomus
- kvėpavimo nepakankamumas
- žarnų sienelės pažeidimas (prakiurimas)
- sunkios odos ligos, pasireiškiančios pūslių susidarymu ir galinčios kelti pavojų gyvybei
- inkstų nepakankamumas
- sunkus regėjimo netekimas (iš galvos smegenų išeinančio nervo pažeidimo požymis)

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas:

- vėlyvas baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas
- iš karto po infuzijos pasireiškiantis trombocitų skaičiaus sumažėjimas, kuris gali būti grįžtamas, bet kuris retais atvejais gali būti mirtinas
- klausos netekimas, kitų jutimų sutrikimas
- galvos smegenų ir dangalų infekcija ar uždegimas (enterovirusinis meningoencefalitas)

Vartojant MabThera taip pat gali pakisti gydytojo paskirtų atlikti laboratorinių tyrimų rodikliai.

Jei MabThera vartojamas kartu su kitais vaistais, kai kuriuos šalutinius reiškinius gali sukelti pastarieji.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti MabThera

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6 Pakuotės turinys ir kita informacija

MabThera 1 600 mg tirpalo poodinei injekcijai sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rituksimabas. Kiekviename flakone yra 1 600 mg/13,4 ml rituksimabo. Kiekviename tirpalo mililitre yra 120 mg rituksimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra rekombinantinė žmogaus hialuronidazė (rHuPH20), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, α , α -trehalozė dihidratas, metioninas, polisorbato 80 (E 433), injekcinis vanduo. Žiūrėkite 2 skyriuje „MabThera sudėtyje yra natrio“.

MabThera 1 600 mg tirpalo poodinei injekcijai išvaizda ir kiekis pakuotėje

MabThera yra paruoštas vartoti, skaidrus ar opalinis, bespalvis ar gelsvas tirpalas, tiekiamas kaip tirpalas poodinei injekcijai bespalvio stiklo flakonuose, užkimštuose butilo gumos kamščiu su aliuminio dangteliu ir nuplėšiamu mėlynos spalvos plastiko disku.

Kiekviename flakone yra 1 600 mg/13,4 ml rituksimabo. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 – 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 – 1 279 4500

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.