

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

MabThera 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekviename ml yra 10 mg rituksimabo.

Kiekviename flakone yra 100 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 valomi afininės chromatografijos bei jonų kaitos būdais, įskaitant specifinį virusų inaktyvinimą ir šalinimą.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus bespalvis skystis.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

MabThera vartojamas suaugusiems asmenims gydyti pagal toliau išvardytas indikacijas.

#### 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.

#### Lėtinė limfocitinė leukemija (LLL)

MabThera kartu su chemoterapija vartojamas anksčiau negydyta ir recidyvuojančia/atsparia lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergantiems 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 (LEKVNR) buvo nepakankamai veiksmingas ar netoleruojamas, įskaitant vienkartinį ar daugiau bandymų gydyti naviko nekrozės faktoriaus (NNF) inhibitoriais.

Irodyta, 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 remisijai sukelti suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia, aktyvios eigos granulimatoze su poliangitu (Wegener'io) (GPA) ir mikroskopiniu poliangitu (MPA).

### **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 arba lėtine limfocitine leukemija sergantiems pacientams gydyti MabThera nėra skiriamas kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra ir gliukokortikoidų.

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

Granulimatoze su poliangitu (Wegenerio (*Wegener*) granulimatoze) arba mikroskopiniu poliangitu sergantiems 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 gydymo MabThera 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).

## Dozavimas

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

## Ne Hodžkino limfoma

### *Folikulinė ne Hodžkino limfoma*

#### Sudėtinė terapija

Rekomenduojama MabThera, vartojama kartu su chemoterapija, dozė anksčiau negydytai ar pasikartojusiai bei atspariai folikulinei limfomai gydyti yra 375 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto kas 2 mėnesius (pradedant nuo dviejų mėnesių po paskutinės indukcinio gydymo dozės) iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus.

- 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/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto kas 3 mėnesius (pradedant nuo trijų mėnesių po paskutinės indukcinio gydymo dozės) iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus.

## Monoterapija

- Recidyvuojanti arba atspari folikulinė limfoma

MabThera, vartojamo kaip vienintelis vaistas suaugusių pacientų, sergančių III–IV stadijos chemoterapijai atsparia arba antrą ar daugiau kartų po chemoterapijos pasikartojusia folikuline limfoma, indukcinė terapijai, rekomenduojama dozė yra 375 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto, infuzuojama į veną kartą per savaitę keturias savaites (žr. 5.1 skyrių).

## *Difuzinė didelių B ląstelių ne Hodžkino limfoma*

MabThera turi būti vartojamas kartu su CHOP chemoterapija. Rekomenduojamoji dozė yra 375 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto, leidžiama pirmąją 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.

## Dozės reguliavimas gydymo metu

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

## Lėtinė limfocitinė leukemija

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 x 10<sup>9</sup>/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.

Rekomenduojamoji MabThera, vartojamo kartu su chemoterapija, dozė anksčiau negydytiems ir pakartotinai susirgusiems/gydymui atspariems pacientams yra 375 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto, leidžiama nulinę pirmo chemoterapijos ciklo dieną, paskui – po 500 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto, leidžiama pirmąją kiekvieno naujo ciklo dieną, iš viso šešis ciklus. Chemoterapija turi būti skiriama po MabThera infuzijos.

## Reumatoidinis 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 ir mikroskopinis poliangitas

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

Rekomenduojama MabThera dozė ligos remisijai sukelti pacientams, sergantiems granulimatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu, yra 375 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto, ši dozė skiriama infuzijos į veną būdu kartą per savaitę 4 savaites (iš viso skiriamos keturios infuzijos).

Prireikus pacientus, sergančius granulimatoze su poliangitu ar mikroskopiniu poliangitu, gydymo MabThera metu ir po jo rekomenduojama gydyti profilaktiškai nuo *Pneumocystis jiroveci* pneumonijos (PCP).

#### Specialios pacientų grupės

##### *Vaikų populiacija*

MabThera saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti. Duomenų nėra.

##### *Senyvi žmonės*

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

#### Vartojimo metodas

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 apsvarstyti, 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.

#### 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

### *Visos indikacijos*

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.

### *Tik reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams*

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**

### Kontraindikacijos ne Hodžkino limfomai ir lėtinei limfocitinei leukemijai gydyti

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.

### Kontraindikacijos reumatoidiniam artritui gydyti, granuliomatozei su poliangitu ir mikroskopiniam poliangitui gydyti

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 (žr. 4.4 skyrių apie kitas širdies ir kraujagyslių ligas).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Siekiant pagerinti biologinio vaistinio preparato atsekamumą, paciento medicininuose dokumentuose reikia aiškiai įrašyti prekinį paskirto preparato pavadinimą.

### Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija

Kiekvienam nuo reumatoidinio artrito, granuliomatozės su poliangitu ir mikroskopinio poliangito 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 pasireiškusių mirtį lėmusius PDL atvejus MabThera vartojusiems pacientams. 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 stabilizavimas arba pagerėjimas. Kol kas nežinoma, ar anksti nustačius PDL ir nutraukus gydymą MabThera, būklė gali panašiai stabilizuotis ar pagerėti.

### 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. Jų pasireiškimas nėra specifiskai susijęs su MabThera vartojimo metodu, ir jų gali būti stebima vartojant abiejų vaisto 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 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.

#### *Širdies sutrikimai*

MabThera gydomiems pacientams pasitaiko krūtinės angina, širdies aritmija (pavyzdžiui, prieširdžių plazdėjimas ar virpėjimas), širdies nepakankamumas ir (arba) miokardo infarktas, todėl pacientus, sergančius širdies liga ir (arba) gydomus kardiotoksiniais chemoterapiniais vaistais, reikia dažnai stebėti.

#### *Toksinis poveikis kraujui*

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.

#### *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, sirgusiems besikartojančiomis ar lėtinėmis infekcijomis arba sergantiems ligomis, kurios gali sudaryti sąlygas sunkioms infekcijoms pasireikšti (žr. 4.8 skyrių).

Gauta pranešimų apie hepatito B suaktyvėjimą gydant MabThera, įskaitant pranešimus apie žaibinį hepatitą, pasibaigusį mirtimi. Dauguma šių asmenų taip pat buvo gydomi citotoksinais chemoterapiniais vaistais. Negausūs vieno klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys recidyvuojančia/ atsparia LLL, duomenys leidžia iškelti prielaidą, kad gydymas MabThera gali



pabloginti netgi 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.

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

#### *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 pacientus, gydytus vien MabThera, paskiepijus stabiligės atgaminamuoju antigenu ir Keyhole Limpet hemocianino (KLH) neoantigenu atsako dažnis buvo mažesnis, palyginti su sveikais negydytais kontroliniais asmenimis (atitinkamai 16 %, palyginti su 81 % ir 4 %, palyginti 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.

#### *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.

#### Reumatoidinis artritas, granuliomatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas

##### *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 išsilaisvinimas. Prieš kiekvieną MabThera infuziją būtina visada skirti premedikaciją, susidedančią iš analgetiko/antipiretiko ir antihistamininio vaisto. Siekiant sumažinti SISR pasireiškimo dažnį ir sunkumą, reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams prieš kiekvieną MabThera infuziją taip pat būtina skirti premedikaciją gliukokortikoidais (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Vaistui patekus į rinką, 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 medicininės 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 granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu, pasireiškusių SISR pobūdis buvo panašus į tą, kuris pastebėtas klinikinių tyrimų metu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

#### *Širdies sutrikimai*

MabThera gydomiems pacientams pasitaiko krūtinės angina, širdies aritmija (pavyzdžiui, prieširdžių plazdėjimas ar virpėjimas), širdies nepakankamumas ir (arba) miokardo infarktas, todėl širdies liga sergančių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. anksčiau pateiktą informaciją poskyryje „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). Gydytojais 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.

Jei 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.

Gauta labai retų pranešimų apie mirtinus progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus po reumatoidinio artrito ir autoimuninių ligų, įskaitant sisteminę raudonąją vilkligę (SRV) ir vaskulitą, gydymo MabThera.

#### *Hepatito B infekcija*

Gauta pranešimų apie hepatito B suaktyvėjimo atvejus gydant MabThera reumatoidiniu artritu, granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergančius pacientus, įskaitant mirtį lėmusius atvejus.

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.

#### *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).

#### *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.

#### *Imunizacija*

Prieš gydymą MabThera gydytojas turi peržiūrėti paciento skiepimų būklę ir vadovautis esamais skiepimų nurodymais. Vakcinaciją reikia baigti likus nemažiau kaip 4 savaitėms iki pirmosios MabThera dozės.

Skiepimo 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 skiepimą stabligės atgaminamuoju antigenu dažnis buvo panašus (39 % palyginti su 42 %), o į skiepimą pneumokokine polisacharidine vakcina – mažesnis (43 % palyginti su 82 % bent pagal dviejų pneumokokų serotipų antikūnus), taip pat mažesnis į skiepimą KLH neoantigenu (47 % palyginti su 93 %), kai skiepijama praėjus 6 mėnesiams po MabThera vartojimo, palyginti su gydymu vien metotreksatu. Jeigu gydant MabThera būtina skiepyti negyvomis vakcinomis, skiepimą 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 antireumatinis 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. Pagal nedidelį reumatoidinio artrito gydymo MabThera patyrimą (žr. 4.8 skyrių) esami duomenys padidėjusio piktybinių ligų pavojaus nerodo, tačiau šiuo metu negalima teigti, kad galimos solidinių navikų atsiradimo rizikos nėra.

#### **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 pelių baltymų antikūnų arba antichimerinių antikūnų (HAMA/HACA), 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, vaingos 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

Nežinoma, ar rituksimabo patenka į motinos pieną. Kadangi moters IgG išsiskiria su pienu, be to, rituksimabo aptikta žindančių beždžionių piene, MabThera gydomai moteriai ir 12 mėnesių po gydymo MabThera kūdikio žindyti negalima.

##### Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai žalingo rituksimabo poveikio reprodukciniam 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

#### Saugumo savybių santrauka

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

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) gydant pacientus MabThera buvo SISR, 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 vaistą, 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 NRV, apie kurias gauta pranešimų, buvo hepatito B suaktyvėjimas ir PDL (žr. 4.4 skyrių).

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

NRV 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 įvertintas pagal turimus duomenis).

NRV, kurios pasireiškė tik stebėjimo po rinkodaros teisės suteikimo laikotarpiu ir kai jų dažnio nebuvo galima nustatyti, pažymėtos „dažnis nežinomas“.

**1 lentelė. NRV, užregistruotos NHL ir LLL sergančių pacientų monoterapijos arba palaikomosios terapijos MabThera ar jo deriniu su chemoterapija klinikinių tyrimų arba stebėjimo po rinkodaros teisės suteikimo metu**

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	Bakterinės infekcijos, virusinės infekcijos, +bronchitas	Sepsis, +pneumonija, +febrilinė infekcija, +juostinė pūslelinė, +kvėpavimo takų infekcija, grybelinė infekcija, nežinomos etiologijos infekcija, +ūminis bronchitas, +sinusitas, hepatitas B <sup>1</sup>		Sunki virusinė infekcija <sup>2</sup> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> infekcija	PDL	
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	Neutropenija, leukopenija, +febrilinė neutropenija, Trombocitopenija	Anemija, trombocitopenija, +pancitopenija, granulocitopenija	Krešėjimo sutrikimai, aplazinė anemija, hemolizinė anemija, limfadenopatija		Laikinas IgM kiekio serume padidėjimas <sup>3</sup>	Vėlyva neutropenija <sup>3</sup>
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	Reakcijos, susijusios su infuzija <sup>4</sup> , angioneurozinė edema	Padidėjęs jautrumas		Anafilaksija	Naviko irimo sindromas, citokinų išsiskyrimo sindromas <sup>4</sup> , seruminė liga	Su infuzija susijusi ūminė grįžtamoji trombocitopenija <sup>4</sup>
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>		Hiperglikemija, svorio sumažėjimas, periferinė edema, veido edema, padidėjęs LDH kiekis, hipokalcemija				
<b>Psichikos sutrikimai</b>			Depresija, nervingumas			
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>		Parestezija, hipestezija, sujaudinimas, nemiga, kraujagyslių išsiplėtimas, svaigulys, nerimas	Iškreiptas skonio jutimas		Periferinė neuropatija, veidinio nervo paralyžius <sup>5</sup>	Galvos nervų neuropatija, kitų jutimų sutrikimas <sup>5</sup>
<b>Akių sutrikimai</b>		Sutrikęs ašarų išsiskyrimas, konjunktyvitas			Sunkus regos sutrikimas <sup>5</sup>	
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>		Spengimas, ausų skausmas				Klausos sutrikimas <sup>5</sup>
<b>Širdies sutrikimai</b>		+Miokardo infarktas <sup>4 ir 6</sup> , aritmija, +prieširdžių virpėjimas, tachikardija, +širdies sutrikimas	+Kairiojo skilvelio nepakankamumas, +supraventrikulinė tachikardija, +skilvelinė tachikardija, +stenokardija, +miokardo išemija, bradikardija	Sunkūs širdies sutrikimai <sup>4 ir 6</sup>	Širdies nepakankamumas <sup>4 ir 6</sup>	

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>		Hipertenzija, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija			Vaskulitas (daugiausia odos), leukocitoklastinis vaskulitas	
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>		Bronchų spazmas <sup>4</sup> , kvėpavimo takų liga, krūtinės skausmas, dusulys, sustiprėjęs kosulys, rinitas	Astma, obliteruojantis bronchiolitas, plaučių sutrikimas, hipoksija	Intersticinė plaučių liga <sup>7</sup>	Kvėpavimo nepakankamumas <sup>4</sup>	Plaučių infiltracija
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Pykinimas	Vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, disfagija, stomatitas, vidurių užkietėjimas, dispepsija, anoreksija, ryklės dirginimas	Pilvo padidėjimas		Skrandžio ir žarnų perforacija <sup>7</sup>	
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	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) <sup>7</sup>	
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>		Hipertonija, mialgija, artralgija, nugaros skausmas, kaklo skausmas, skausmas				
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>					Inkstų funkcijos nepakankamumas <sup>4</sup>	
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Karščiavimas, šaltkrėtis, astenija, galvos skausmas	Naviko skausmas, karščio pylimas, negalavimas, peršalimo sindromas, +nuovargis, +drebuly, +daugelio organų nepakankamumas <sup>4</sup>	Infuzijos vietos skausmas			
<b>Tyrimai</b>	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

<sup>1</sup> įskaitant paūmėjimą ir pirmines infekcijas; dažnis remiantis R-FC programa recidyvuojančiai/atspariai LLL.

<sup>2</sup> žr. taip pat infekcijos poskyrį toliau

<sup>3</sup> žr. taip pat kraujo nepageidaujamų reakcijų poskyrį toliau

<sup>4</sup> žr. taip pat su infuzija susijusių reakcijų poskyrį toliau. Gauta pranešimų apie retus mirties atvejus

<sup>5</sup> galvos nervų neuropatijos požymiai ir simptomai. Pasireiškė įvairiu laiku, net po kelių mėnesių po gydymo MabThera pabaigos

<sup>6</sup> pasitaikė daugiausia pacientams, kuriems jau anksčiau buvo širdies sutrikimų ir (arba) buvo atliekama kardiotoksinė chemoterapija, ir tai daugiausia buvo susiję su reakcija į infuziją

<sup>7</sup> 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, 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, 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 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 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)) ir hepatito C virusas. 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 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 %, R-FC 23 %, o FC – 12 %), neutropenija (R-CVP grupėje 24 %, o CVP – 12 %).



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, pasireiškusių 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. Laikiniai 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 gydomų ir stebimų pacientų grupėse buvo panašus. Širdies reiškiniai buvo vertinti kaip sunkūs nepageidaujami reiškiniai (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 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 vainikinės arterijos ligos pasireiškimą, dažnio skirtumo tarp R-CHOP ir CHOP grupių nebuvo pastebėta. Gydant LLL, bendras 3 ar 4 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 veiksnių. 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, 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%).

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.

#### *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 pacientai (≥ 65 metų)

Bet kokio laipsnio ir 3 bei 4 laipsnio NRV dažnis senyviems žmonėms buvo panašus kaip ir jaunesniems (< 65 metų).

#### *Didelis navikas*

Pacientams, kurių navikas buvo didelis, 3 ir 4 laipsnio NRV pasitaikė dažniau (25,6 %) negu tiems, kurių navikas nebuvo didelis (15,4 %). Bet kokio laipsnio NRV dažnumas abiejose grupėse buvo panašus.

#### *Kartotinis gydymas*

Kartotiniai MabThera gydomiems pacientams NRV (tiek bet kokio laipsnio, tiek ir 3 bei 4 laipsnio) procentas buvo panašus, kaip ir pirmą kartą gydomiems.

#### *Pacientų subpopuliacijos gydant MabThera ir kitų vaistų deriniu*

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

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

#### Reumatoidinio artrito gydymo patirtis

##### Saugumo savybių santrauka

Bendrieji reumatoidiniu artritu sergančių pacientų gydymo MabThera saugumo duomenys pagrįsti klinikiniais tyrimais ir stebėjimu po rinkodaros teisės suteikimo.

Sunki 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 rinkodaros teisės suteikimo, atspindi lauktą nepageidaujamų reakcijų pobūdį, kuris pastebėtas atliekant MabThera klinikinius tyrimus (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai gavo  $2 \times 1000$  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 2 lentelėje. Reiškinių dažnių apibūdinimai: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $> 1/1000$  iki  $\leq 1/100$ ) ir labai reti ( $\leq 1/10000$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

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 rinkodaros teisės suteikimo gauta pranešimų apie progresuojančiąją daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL) (žr. 4.4 skyrių) ir į seruminę ligą panašią reakciją.

#### **2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą, pastebėtų klinikinių tyrimų arba poregistracinio stebėjimo metu, pasireiškusių reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, gydytiems MabThera, suvestinė**

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija	Bronchitas, sinusitas, gastroenteritas, pėdų grybelis			PDL, hepatito B suaktyvėjimas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>		neutropenija <sup>1</sup>		vėlyva neutropenija <sup>2</sup>	Į seruminę ligą panaši reakcija
<b>Širdies sutrikimai</b>				Krūtinės angina, prieširdžių virpėjimas, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas	Prieširdžių plazdėjimas
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	<sup>3</sup> Reakcijos, susijusios su infuzija (hipertenzija, pykinimas, bėrimas, karščiavimas, niežulys, dilgėlinė, ryklės perštėjimas, karščio pylimas, hipotenzija, rinitas, sustingimas, tachikardija, nuovargis, burnos ir ryklės skausmas, periferinė edema, eritema)		<sup>3</sup> Reakcijos, susijusios su infuzija (išplitusi edema, bronchų spazmas, švokštimas, gerklų edema, angioneurozinė edema, išplitęs niežulys, anafilaksija, anafilaktoi-dinė reakcija		
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>					
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>		Hipercholesterolemija			

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Galvos skausmas	Parestezija, migrena, svaigulys, sėdimąjo nervo skausmai			
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>		Plikimas			Toksinė epidermio nekrolizė (Lyell'io sindromas), Stevens-Johnson sindromas <sup>5</sup>
<b>Psichikos sutrikimai</b>		Depresija, nerimas			
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>		Dispepsija, viduriavimas, gastroezofaginis refluksas, burnos išopėjimas, viršutinės pilvo dalies skausmas			
<b>Skeleto ir raumenų sutrikimai</b>		Artralgija arba raumenų ir kaulų skausmas, osteoartritas, bursitas			
<b>Tyrimai</b>	Sumažėjusi IgM koncentracija <sup>4</sup>	Sumažėjusi IgG koncentracija <sup>4</sup>			

<sup>1</sup> Dažnio kategorija nustatyta iš laboratorinių duomenų, surinktų iš klinikinių tyrimų metu atliekamų laboratorinių tyrimų.

<sup>2</sup> Dažnio kategorija nustatyta iš duomenų, gautų suteikus rinkodaros teisę.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Įskaitomi stebėjimai, gauti iš laboratorinių tyrimų.

<sup>5</sup> Įskaitant mirtį lėmusius atvejus.

### *Kartotiniai kursai*

Kartotiniai gydymo kursai yra susiję su panašiomis NRV, kurios pastebimos ir po pirmojo kurso. Po pirmosios MabThera dozės NRV dažniausiai pasireiškėdavo per pirmus 6 mėnesius ir vėliau retėdavo. Didelis NRV 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.

### *Reakcijos, susijusios su infuzija*

Klinikinių tyrimų duomenimis, dažniausios NRV, atsiradusios sulašinus MabThera, buvo SISR (žr. 2 lentelę). Iš 3189 pacientų, gydytų MabThera, 1135 (36%) patyrė bent vieną SISR, 733 ligoniams iš 3189 (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 3189) patyrė sunkią reakciją, susijusią su infuzija. Klinikinių tyrimų metu nebuvo nustatyta nė vienos SISR, kuri būtų ketvirtą laipsnį 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.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Infekcijos*

MabThera gydytiems pacientams bendras infekcijų dažnumas 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 kvėpavimų takų infekcijų (iš jų ir plaučių uždegimo) dažnumas buvo panašus MabThera gydytų ligonių ir kontrolinės šakos ligonių grupėse.

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 atveju 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 pasireiškusių toksinės epidermio nekrolizės (Lyell'io sindromo) ir Stevens-Johnson sindromo atvejus, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį.

## Laboratorinių tyrimų pokyčiai

### *Hipogamaglobulinemija*

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 pasireiškimo dažnio ar sunkių infekcijų pasireiškimo dažnio (žr. 4.4 skyrių).

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.

## Granuliozės su poliangitu ir mikroskopinio poliangito gydymo patirtis

Klinikinio tyrimo metu MabThera (po 375 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozė kartą per savaitę 4 savaites) kartu su gliukokortikoidais buvo skiriama 99 granuliozėje su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams (žr. 5.1 skyrių).

### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

3 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) buvo visi nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė  $\geq 5\%$  dažniu MabThera vartojusiųjų grupėje.

### **3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, kurios pagrindinio klinikinio tyrimo metu po 6 mėnesių pasireiškė $\geq 5\%$ dažniu MabThera vartojusiems pacientams, kai jų pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei palyginamosios grupės pacientams**

<b>Organizmo sistema</b>	<b>Rituksimabas</b>
<b>Nepageidaujamas reiškinys</b>	<b>(n=99)</b>
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Trombocitopenija	7%
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Viduriavimas	18%
Dispepsija	6%
Vidurių užkietėjimas	5%
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Periferinė edema	16%
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
Citokinų atpalaidavimo sindromas	5%
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Šlapimo takų infekcija	7%

<b>Organizmo sistema</b>	<b>Rituksimabas</b>
<b>Nepageidaujamas reiškinys</b>	<b>(n=99)</b>
Bronchitas	5%
<i>Herpes zoster</i> infekcija	5%
Nazofaringitas	5%
<b>Tyrimai</b>	
Sumažėjęs hemoglobino kiekis	6%
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Hiperkalemija	5%
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Raumenų spazmas	18%
Artralgija	15%
Nugaros skausmas	10%
Raumenų silpnumas	5%
Skeleto raumenų skausmas	5%
Galūnių skausmas	5%
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Galvos svaigimas	10%
Tremoras	10%
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Nemiga	14%
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Kosulys	12%
Dusulys	11%
Kraujavimas iš nosies	11%
Nosies užgulimas	6%

<b>Organizmo sistema</b>	<b>Rituksimabas</b>
<b>Nepageidaujamas reiškinys</b>	<b>(n=99)</b>
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Aknė	7%
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Hipertenzija	12%
Karščio pylimas	5%

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Su infuzija susijusios reakcijos*

GPA ir MPA sergančių pacientų klinikinio tyrimo metu pasireiškusios 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% 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 citokinių atpalaidavimo sindromas, karščio pylimas, gerklės dirginimas ir tremoras. MabThera buvo skiriamas kartu su intraveniniais gliukokortikoidais, kurie gali sumažinti šių reiškinų pasireiškimo dažnį ir sunkumą.

##### *Infekcijos*

Vertinant pagrindinę baigtį po 6 mėnesių nustatyta, kad 99 MabThera gydytiems pacientams 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%.

##### *Piktybinės ligos*

Granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergančių pacientų 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.

##### *Širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamos reakcijos*

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*

Granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems bei MabThera vartojusiems pacientams nustatyta hipogamaglobulinemijos (žemiau apatinės normalių reikšmių ribos sumažėjusio IgA, IgG arba IgM kiekio) atvejų. Veikliuoju preparatu kontroliuojamojo, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, daugiacentrio, ne prastesnio poveikio nustatymo tyrimo duomenimis, po 6 mėnesių MabThera vartojusių grupėje atitinkamai 27%, 58% ir 51% pacientų, kuriems prieš pradėdant tyrimą imunoglobulinų koncentracija buvo normali, nustatytas sumažėjęs IgA, IgG ir IgM kiekis, palyginus su 25%, 50% ir 46% ciklofosfamido vartojusių pacientų. Pacientams, kuriems nustatytas sumažėjęs IgA, IgG ir IgM kiekis, bendrasis infekcijų pasireiškimo ir sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis nepadidėjo.

### *Neutropenija*

Veikliuoju preparatu kontroliuojamojo, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, daugiacentrio, ne prastesnio poveikio nustatymo tyrimo duomenimis, MabThera skiriant granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams, 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. Klinikinių tyrimų metu nebuvo tirtas keleto gydymo MabThera kursų poveikis neutropenijos atsiradimui granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems 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.

### 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/m<sup>2</sup> 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 rinkodaros teisės suteikimo gauta pranešimų apie penkis MabThera perdozavimo atvejus. Trimis atvejais apie jokių nepalankių poveikių 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, ATC kodas – L01XC02.

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 irti 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.

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. Granuliozatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams po dviejų kassavaitinių 375 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto rituksimabo dozių infuzijų periferinio kraujo B ląstelių skaičius sumažėjo iki <10 ląstelių/μl 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/μl, o iki 18-ojo mėnesio šių pacientų dalis padidėjo iki 87%.

Ne Hodžkino limfomos ir lėtinės limfocitinės leukemijos gydymo klinikinė patirtis

#### 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, lašinu į veną kas savaitę po 375 mg/m<sup>2</sup>. Bendrasis gydomasis atsakas (BGA) ketinamų gydyti pacientų grupėje (KGG) buvo 48% (PI<sub>95</sub> % 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 jautrus chemoterapijai, palyginti su nejautriu (apibrėžiamu kaip gydomojo 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 čiulpu 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  $375 \text{ mg/m}^2$ , 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 darinų (atskiri dariniai  $\geq 10 \text{ cm}$  skersmens) mažo laipsnio arba folikuline B ląstelių NHL, gydyti keturiomis MabThera dozėmis po  $375 \text{ mg/m}^2$ , lašinamomis į veną kas savaitę. BGA buvo 36% (PI<sub>95%</sub> 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  $375 \text{ mg/m}^2$ , 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<sub>95%</sub> 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 – ciklofosfamidu po  $750 \text{ mg/m}^2$ , vinkristinu po  $1,4 \text{ mg/m}^2$  (bet ne daugiau kaip 2 mg) pirmąją dieną ir prednizolonu po  $40 \text{ mg/m}^2$  per parą pirmąją–penktąją dienomis kas 3 savaites (iš viso 8 ciklai) arba MabThera po  $375 \text{ mg/m}^2$  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- $\alpha$ ), rezultatai taip pat parodė reikšmingą atsako dažnį, nuo laiko priklausomų parametrų ir bendrojo išgyvenimo pagerėjimą. Pagrindiniai visų keturių tyrimų rezultatai pateikiami 4 lentelėje.

**4 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	Bendrasis atsakas, %	Visiškas atsakas, %	Vidutinis LIVI/IBP/IBI, mėnesiai	BI dažnis, %
<b>M39021</b>	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
<b>GLSG'00</b>	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
<b>OSHO-39</b>	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
<b>FL2000</b>	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

#### *Palaikomas 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/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto kas 2 mėnesius iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus.

Praėjus stebėjimo laikotarpiui, kurio mediana 25 mėn., po atsitiktinio suskirstymo, anksčiau negydytos folikulinės limfomos palaikomas gydymas MabThera kliniškai svarbiai ir statistiškai reikšmingai pagerino pagrindinę vertinamąją baigtį (angl. *primary endpoint*) – tyrėjo įvertintą išgyvenimą be progresavimo (IBP), palyginti su stebėjimu (5 lentelė).

Reikšminga palaikomojo gydymo MabThera nauda taip pat nustatyta pagal antrines vertinamąsias baigtis (angl. *secondary endpoints*): išgyvenimą be įvykio (IBI), laiką iki kito limfomos gydymo (LIKLG), laiką iki kitos chemoterapijos (LIKC) ir bendrąjį atsako dažnį (BAD) (5 lentelė). Pirminės analizės metu gauti rezultatai patvirtinti ilgesnio stebėjimo laikotarpio metu (stebėjimo trukmės mediana buvo 48 mėnesiai ir 73 mėnesiai), ir šiais duomenimis papildyta 5 lentelė, kad būtų matyti 25 mėnesių, 48 mėnesių ir 73 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpių duomenų palyginimas.

**5 lentelė. Palaikomojo gydymo fazė: MabThera veiksmingumas, palyginti su stebėjimu, po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 73 mėnesiai (lyginant su pirminės analizės rezultatais, gautais po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana 25 mėnesiai, ir atnaujintose analizės rezultatais, gautais po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana 48 mėnesiai)**

	<b>Stebėjimas N=513</b>	<b>MabThera N=505</b>	<b>Log-rank P reikšmė</b>	<b>Rizikos sumažėjimas</b>
<b>Pirminis veiksmingumas</b>				
IBP (mediana)	48,5 mėnesio [48,4 mėnesio] (NP)	NP [NP] (NP)	<0,0001 [< 0,0001] (< 0,0001)	42% [45%] (50%)
<b>Antrinis veiksmingumas</b>				
IBI (mediana)	48,4 mėnesio [47,6 mėnesio] (37,8 mėnesio)	NP [NP] (NP)	<0,0001 [< 0,0001] (< 0,0001)	39% [42%] (46%)
BI (mediana)	NP [NP] (NP)	NP [NP] (NP)	0,8959 [0,9298] (0,7246)	-2% [-2%] (11%)
LIKLG (mediana)	71,0 mėnesio [60,2 mėnesio] (NP)	NP [NP] (NP)	<0,0001 [< 0,0001] (0,0003)	37% [39%] (39%)
LIKC (mediana)	85,1 mėnesio [NP] (NP)	NP [NP] (NP)	0,0006 [0,0006] (0,0011)	30% [34%] (40%)
BAD*	60,7% [60,7%] (55,0%)	79,0% [79,0%] (74,0%)	<0,0001 <sup>#</sup> [< 0,0001 <sup>#</sup> ] (< 0,0001)	ŠS = 2,43 [ŠS = 2,43] (ŠS = 2,33)
Visiško atsako dažnis* (VA/VAu)	52,7% [52,7%] (47,7%)	66,8% [72,2%] (66,8%)	<0,0001 [< 0,0001] (< 0,0001)	ŠS = 2,34 [ŠS = 2,34] (ŠS = 2,21)

\* Palaikomojo gydymo arba stebėjimo pabaigoje; # p reikšmės nustatytos naudojant chi-kvadrato metodą.

Pagrindinės nurodytos reikšmės yra gautos po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 73 mėnesiai, laužtiniuose skliaustuose *italic* šriftu nurodytos reikšmės, gautos po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 48 mėnesiai, ir lenktiniuose skliaustuose nurodytos reikšmės, gautos po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 25 mėnesiai, (pirminė analizė).

IBP – išgyvenimas be progresavimo; IBI – išgyvenimas be įvykio; BI – bendrasis išgyvenimas; LIKLG – laikas iki kito limfomos gydymo; LIKC – laikas iki kitos chemoterapijos; BAD – bendrasis atsako dažnis; NP – nepasiekiamas klinikinio stebėjimo pabaigoje; ŠS – šansų santykis.

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 naudą 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/m<sup>2</sup> 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. 6 lentelę).

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

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

<sup>1)</sup> Įverčiai apskaičiuoti pagal rizikos santykį

<sup>2)</sup> 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 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, palaikomasis 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). Palaikomasis gydymas MabThera mirties riziką sumažino 56% (95% PI 22%–75%).

**7 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%
Bendras išgyvenimas	NP	NP	0,0039	56%
Laikas iki naujo limfomos gydymo	20,1	38,8	<0,0001	50%
Išgyvenimas be ligos <sup>a</sup>	16,5	53,7	0,0003	67%
<i>Pograpių analizė IBP</i>				
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%
<i>BI</i>				
CHOP	NP	NP	0,0348	55%
R-CHOP	NP	NP	0,0482	56%

NP – nepasiekta; <sup>a</sup> tinka tik pacientams, kuriems gautas VA

Palaikomojo gydymo MabThera nauda patvirtinta visuose tirtuose pograpiuose, nepriklausomai nei nuo indukcijos schemos (CHOP ar R-CHOP), nei nuo atsako į indukcinį gydymą laipsnio (VA ar DA) (7 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 pograpiai 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/m<sup>2</sup>, doksorubiciną po 50 mg/m<sup>2</sup>, vinkristiną po 1,4 mg/m<sup>2</sup> (ne daugiau kaip 2 mg) pirmą dieną ir prednizoloną po 40 mg/m<sup>2</sup> per parą pirmą–penktą dienomis kas tris savaites, iš viso aštuoniais ciklais, arba MabThera po 375 mg/m<sup>2</sup> 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 pradinius 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 bendras 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,  $\beta_2$ -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 pelių baltymų antikūnų (HAMA) nerasta, o ištyrus 356 pacientus HACA reakcija buvo teigiama 1,1% (keturių) pacientų.

#### 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/m<sup>2</sup> ir ciklofosfamido po 250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> vieną dieną iki chemoterapijos ir po 500 mg/m<sup>2</sup> 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 (8a ir 8b lentelės) ir 552 pacientų (276 R-FC ir 276 FC grupės), sergančių recidyvuojančia/atsparia LLL (9 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. 8a lentelę). Nauda IBLP atžvilgiu buvo pastoviai konstatuota daugumoje pacientų pogrupių, analizuotų pagal ligos riziką tyrimo pradžioje (t. y., pagal Binet stadijas A-C) (žr. 8b lentelę).

#### **8a 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



**8b 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.

**9 lentelė. Recidyvuojančios ar atsparios lėtinės limfocitinės leukemijos gydymas – gydymo MabThera plus 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

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

## Reumatoidinio artrito gydymo klinikinė patirtis

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 pradinės placebo grupės buvo gydomi MabThera pagal atvirą pailginto tyrimo protokolą.

Ligoniu, 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 (10 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)].

### 10 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 (10 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 (10 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 (11 lentelė).

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

	Placebas+MTX	MabThera +MTX 2 × 1000 mg
<b>I tyrimas</b>	(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 (12 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 (12 lentelė).

**12 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 pokyis	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 (%)	3%	48%***
Vidutinis SF-36 psichinės sveikatos verčių pokytis	1,3	4,7**
SF-36 psichinės sveikatos verčių MKRS (%)	20%	38%*

† Baigtys 24 savaitę

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

MKRS – minimalus kliniškai reikšmingas skirtumas, HAQ-DI MKRS ≥ 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.

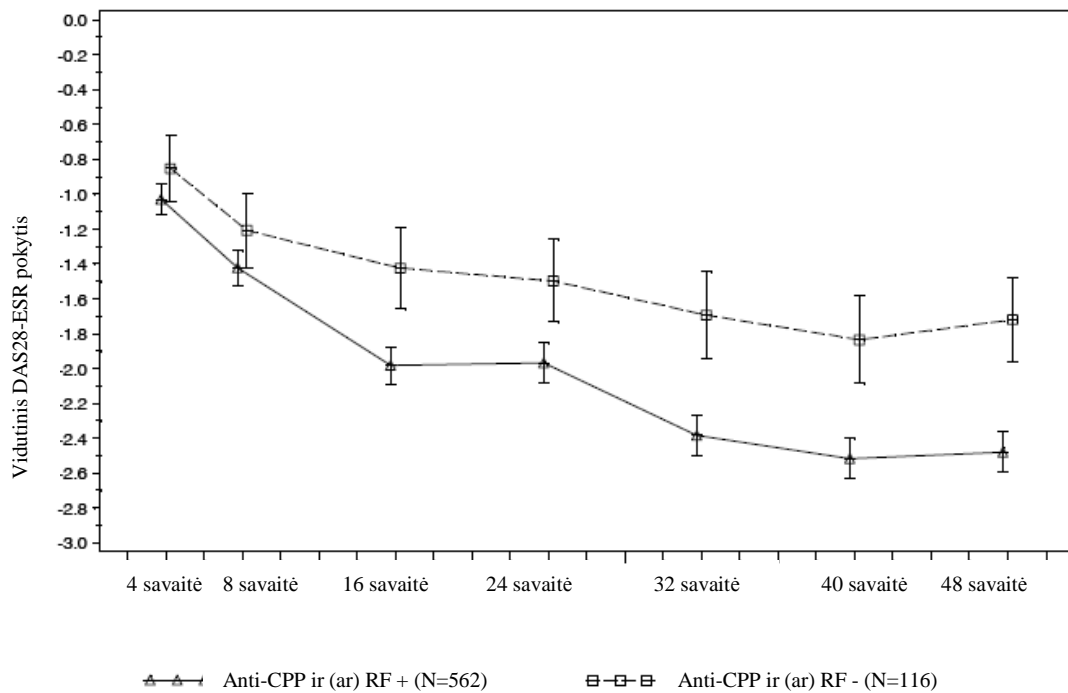
Gydymo MabThera veiksmingumas buvo analizuotas pagal autoantikūnų tyrimo rezultatus iki gydymo pradžios. Reikšmingai didesnė tikimybė pasiekti ACR20 ir ACR50 atsaką 24 savaitę buvo ligoniams, kurių serume tyrimo pradžioje buvo rasta RF ir (arba) antikūnų prieš CCP, palyginti su ligoniais, kurių serume nebuvo minėtų žymenų (p=0,0312 ir p=0,0096) (13 lentelė). Tokie pat rezultatai pasikartojė 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).

**13 lentelė Efektyvumo pagal pradinius autoantikūnų tyrimo rezultatus apibendrinimas**

	24 savaitė		48 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.

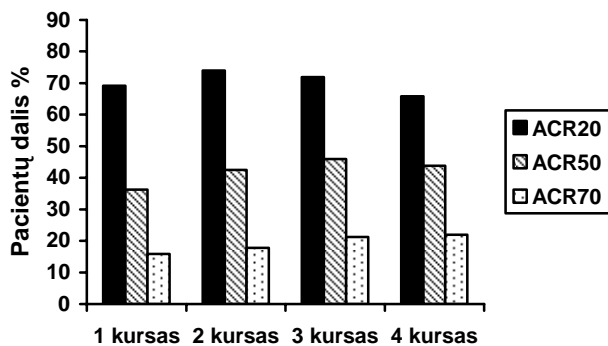
**1 paveikslas. DAS28-ESR pokytis nuo pradinių reikšmių pagal pradinius autoantikūnų tyrimo rezultatus**



*Kartotinių kursų gydymo ilgalaikis veiksmingumas*

Gydymas kartotiniaisi MabThera ir metotreksato derinio kursais visose tyrimų populiacijose sukėlė ilgalaikį RA klininių 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 (vertintas 24 savaitę po kiekvieno kurso, to paties paciento apsilankymo metu). Ligonų, kurių gydymas NNF buvo nepakankamai veiksmingas, populiacija (N=146)**



Klininiai laboratoriniai radiniai

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

## Vaiku 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).

### Granuliozė su poliangitu (Wegener'io) ir mikroskopinio poliangito gydymo klinikinė patirtis

Į veikliuojų preparatu kontroliuojamą, 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 granuliozė su poliangitu (75%) ir mikroskopiniu poliangitu (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 svorio per parą) 3-6 mėnesius, arba MabThera (po 375 mg/m<sup>2</sup> 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 granuliozės 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. 14 lentelę).

Veiksmingumas nustatytas tiek pacientams, kuriems pirmą kartą nustatyta ligos diagnozė, tiek tiems pacientams, kuriems pasireiškė ligos atkrytis (žr. 15 lentelę).

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

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

**15 lentelė Visiška remisija po 6 mėnesių pagal ligos būklę**

	<b>MabThera</b>	<b>Ciklofosfamidą</b>	<b>Skirtumas (PI 95%)</b>
<b>Visi pacientai</b>	n=99	n=98	
<b>Pirmą kartą diagnozuota liga</b>	n=48	n=48	
<b>Ligos atkrytis</b>	n=51	n=50	
<b>Visiška remisija</b>			
<b>Visi pacientai</b>	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2, 24,3)
<b>Pirmą kartą diagnozuota liga</b>	60,4%	64,6%	- 4,2% (- 23,6, 15,3)
<b>Ligos atkrytis</b>	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 vartojusiųjų 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 vartojusiųjų grupėje pasireiškė 8 ligos atkryčiai, palyginus su stebėtais keturiais ligos atkryčiais ciklofosfamido vartojusių pacientų grupėje.

#### *Pakartotinis gydymas MabThera*

Tyrėjo sprendimu 15 pacientų buvo skirtas antrasis gydymo MabThera kursas pasireiškus aktyviam ligos atkryčiui tarp 6-ojo mėnesio ir 18-ojo mėnesio nuo pirmojo gydymo MabThera kurso. Kadangi šio tyrimo metu gautų duomenų yra nedaug, tai neleidžia daryti išvadų apie pakartotinių gydymo MabThera kursų veiksmingumą granulioatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams.

Tęstinis gydymas imunitetą slopinančiais vaistais gali būti ypatingai tinkamas tiems pacientams, kuriems yra ligos atkryčių rizika (t.y. tiems, kuriems anksčiau yra pasireiškę atkryčių ir sergantiems granulioatoze su poliangitu, arba pacientams, kuriems atsistatinėja B limfocitų skaičius ir kartu stebėjimo metu nustatoma PR3-ANCA). MabThera vartojantiems pacientams pasiekus ligos remisiją, siekiant išvengti ligos atkryčių gali būti svarstomas gydymo imunitetą slopinančiais vaistais tęsimas. MabThera veiksmingumas ir saugumas vaisto skiriant palaikomajam gydymui nenustatyti.

#### *Laboratorinių tyrimų rodikliai*

Klinikinio tyrimo metu skiriant MabThera po 18 mėnesių iš viso 23 iš 99 (23%) pacientų nustatyta HACA antikūnų. Nė vienam iš 99 MabThera vartojusių pacientų HACA antikūnų nebuvo rasta prieš tyrimo pradžią. Klinikinė HACA antikūnų susidarymo reikšmė MabThera vartojantiems pacientams nežinoma.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### 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/m<sup>2</sup>), populiacinės

farmakokinetikos analizė. Tipinės populiacinės nespecifinio klirensa ( $CL_1$ ), specifinio klirensa ( $CL_2$ ), greičiausiai priklausančio nuo B ląstelių ar naviko apimties, ir pasiskirstymo tūrio centriniame baseine ( $V_1$ ) 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/m<sup>2</sup>, tyrimo rezultatus, pradinis CD19 teigiamų ląstelių skaičius ir galimas išmatuoti naviko pažeidimo dydis turėjo įtakos kai kuriems MabThera  $CL_2$  svyravimams. Pacientams, kuriems CD19 teigiamų ląstelių skaičius arba navikinis pažeidimas buvo didesnis,  $CL_2$  taip pat buvo didesnis. Tačiau atlikus korekciją pagal CD19 teigiamų ląstelių skaičių ir navikinio pažeidimo dydį, individualūs  $CL_2$  svyravimai išliko dideli.  $V_1$  svyravimai priklausė nuo kūno paviršiaus ploto (KPP) ir gydymo pagal CHOP schemą. Šie  $V_1$  svyravimai (27,1% ir 19,0%), priklausę atitinkamai nuo KPP svyravimų (nuo 1,53 iki 2,32 m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> kartu su šešiais CHOP chemoterapijos ciklais, farmakokinetikos profilis buvo panašus, kaip vartojant jį vieną.

### Lėtinė limfocitinė leukemija

LLL sergantiems pacientams MabThera buvo infuzuojama į veną pirmojo ciklo metu po 375 mg/m<sup>2</sup>, vėliau kiekvieno ciklo metu dozė didinta iki 500 mg/m<sup>2</sup>; suvartotos 5 dozės derinant su fludarabinu ir ciklofosfamidu. Po penktosios 500 mg/m<sup>2</sup> 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-ą ir 15-ą 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 µg/ml, o po pirmosios 2 x 1000 mg infuzijos – nuo 298 iki 341 µg/ml. Po antrosios 2 x 500 mg infuzijos vidutinė  $C_{max}$  svyravo nuo 183 iki 198 µg/ml, o po 2 x 1000 mg infuzijos – nuo 355 iki 404 µg/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 µg/ml, o po pirmosios 2 x 1000 mg dozės – nuo 317 iki 370 µg/ml. Po antrosios 2 x 500 mg infuzijos vidutinė  $C_{max}$  buvo 207 µg/ml, o po 2 x 1000 mg dozės – nuo 377 iki 386 µg/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 savaitių intervalu) buvo panašūs: vidutinė maksimali koncentracija serume – 369 mikrogramai/ml, o vidutinis galutinės pusinės eliminacijos laikas – 19,2 dienos.

### Granuliomatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, gautais ištyrus 97 pacientus, kurie sirgo granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu bei kurie vartojo 375 mg/m<sup>2</sup> 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). Šiems pacientams rituksimabo farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs į reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams nustatytus rodiklius.

### **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  
Polisorbatas 80  
Natrio chloridas  
Natrio hidroksidas  
Vandenilio chloridas  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

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

### **6.3 Tinkamumo laikas**

30 mėnesių.

Paruoštas MabThera infuzijos tirpalas 2 °C–8 °C temperatūroje fiziškai ir chemiškai stabilus 24 valandas, o kambario temperatūroje – 12 valandų.

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 nebuvo skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C) išorinėje pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Skaidrūs I tipo stiklo flakonai, užkimšti butilo gumos kamščiais; flakonuose yra po 100 mg rituksimabo 10 ml tirpalo. Pakuotėje – 2 flakonai.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

MabThera yra steriliuose nepirogeniniuose vienkartinio vartojimo flakonuose be konservanto.

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. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Jungtinė Karalystė

## **8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS**

EU/1/98/067/001

## **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 1998 m. birželio mėn. 2 d.  
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2008 m. birželio mėn. 2 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

MabThera 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekviename ml yra 10 mg rituksimabo.

Kiekviename 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 valomi afininės chromatografijos bei jonų kaitos būdais, įskaitant specifinį virusų inaktyvinimą ir šalinimą.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus bespalvis skystis.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

MabThera vartojamas suaugusiems asmenims gydyti pagal toliau išvardytas indikacijas.

#### Ne Hodžkino limfoma (NHL)

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

Palaikomasis gydymas MabThera taikomas folikuline limfoma sergantiems pacientams, kurių indukcinė terapija buvo veiksminga.

MabThera monoterapija taikoma gydant 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.

#### Lėtine limfocitinė leukemija (LLL)

MabThera kartu su chemoterapija vartojamas anksčiau negydyta ir recidyvuojančia ar atsparia lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergantiems 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 vartotinas sunkiam aktyviam suaugusių pacientų reumatoidiniam artritui gydyti, kurių gydymas kitais ligos eigą keičiančiais vaistais nuo reumato (LEKVNR) buvo nepakankamai veiksmingas ar netoleruojamas, įskaitant vieną ar daugiau bandymų gydyti naviko nekrozės faktoriaus (NNF) inhibitoriais.

Irodyta, 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 remisijai sukelti suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia, aktyvios eigos granulimatoze su poliangitu (Wegener'io) (GPA) ir mikroskopiniu poliangitu (MPA).

### **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 arba lėtine limfocitine leukemija sergantiems pacientams gydyti MabThera nėra skiriamas kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra ir gliukokortikoidų.

Reumatoidiniu artritui sergantiems pacientams 30 minučių prieš MabThera infuziją turi būti suleista premedikacija 100 mg metilprednizolono doze į veną, kad rečiau pasireikštų ir būtų lengvesnės su infuzija susijusios reakcijos.

Granulimatoze su poliangitu (Wegenerio (*Wegener*) granulimatoze) arba mikroskopiniu poliangitu sergantiems 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 gydymo MabThera 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).

## Dozavimas

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

## Ne Hodžkino limfoma

### *Folikulinė ne Hodžkino limfoma*

#### Sudėtinė terapija

Rekomenduojama MabThera, vartojama kartu su chemoterapija, dozė anksčiau negydytai ar pasikartojusiai bei atspariai folikulinei limfomai gydyti yra 375 mg/m<sup>2</sup> 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 gydymui yra 375 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto kas 2 mėnesius (pradedant nuo 2 mėnesių po paskutinės indukcinio gydymo dozės) iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus.

- Recidyvuojanti arba atspari folikulinė limfoma

Jei anksčiau negydytos folikulinės limfomos indukcinė terapija buvo veiksminga, rekomenduojama MabThera dozė recidyvuojančios ar atsparios folikulinės limfomos palaikomajam gydymui yra 375 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto kas 3 mėnesius (pradedant nuo 3 mėnesių po paskutinės indukcinio gydymo dozės) iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus.

## Monoterapija

- Recidyvuojanti arba atspari folikulinė limfoma

MabThera, vartojamo kaip vienintelis vaistas suaugusių pacientų, sergančių III–IV stadijos chemoterapijai atsparia arba antrą ar daugiau kartų po chemoterapijos pasikartojusia folikuline limfoma, indukcinėi terapijai, rekomenduojama dozė yra 375 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto, infuzuojama į veną kartą per savaitę keturias savaites (žr. 5.1 skyrių).

## *Difuzinė didelių B ląstelių ne Hodžkino limfoma*

MabThera vartojamas kartu su CHOP chemoterapija. Rekomenduojamoji dozė yra 375 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto, leidžiama pirmąją 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.

## Dozės reguliavimas gydymo metu

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

## Lėtinė limfocitinė leukemija

Kad gydant LLL sergančius pacientus sumažėtų naviko irimo sindromo pavojus, per likusias 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.

Rekomenduojamoji MabThera, vartojamo kartu su chemoterapija, dozė anksčiau negydytiems ir pakartotinai susirgusiems ar gydymui atspariems pacientams yra 375 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto, leidžiama nulinę pirmo chemoterapijos ciklo dieną, paskui – po 500 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto, leidžiama pirmąją kiekvieno naujo ciklo dieną, iš viso šešis ciklus. Chemoterapija turi būti pradedama po MabThera infuzijos.

## Reumatoidinis 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 lieka ligos aktyvumas, reikalingas pakartotinis gydymas. Kitu atveju pakartotinis gydymas skiriamas tik ligai suaktyvėjus.

Turimais duomenimis, klinikinis atsakas paprastai pasireiškia praėjus 16–24 savaitėms po pradinio gydymo kurso. Jeigu per šį laikotarpį nėra jokių klinikinio pagerėjimo požymių, reikia atidžiai apsvarstyti, ar toliau gydyti.

#### Granulimatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas

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

Rekomenduojama MabThera dozė ligos remisijai sukelti pacientams, sergantiems granulimatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu, yra 375 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto, ši dozė skiriama infuzijos į veną būdu kartą per savaitę 4 savaites (iš viso skiriamos keturios infuzijos).

Prireikus pacientus, sergančius granulimatoze su poliangitu ar mikroskopiniu poliangitu, gydymo MabThera metu ir po jo rekomenduojama gydyti profilaktiškai nuo *Pneumocystis jiroveci* pneumonijos (PCP).

#### Specialios pacientų grupės

##### *Vaikų populiacija*

MabThera saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti. Duomenų nėra.

##### *Senyvi žmonės*

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

#### Vartojimo metodas

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 rentgenuografijos 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 apsvarstyti, 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.

#### 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

### *Visos indikacijos*

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.

### *Tik reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams*

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**

### Kontraindikacijos ne Hodžkino limfomai ir lėtinei limfocitinei leukemijai gydyti

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

### Kontraindikacijos reumatoidiniam artritui gydyti, granuliomatozei su poliangitu ir mikroskopiniam poliangitui gydyti

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 (žr. 4.4 skyrių apie kitas širdies ir kraujagyslių ligas).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Siekiant pagerinti biologinio vaistinio preparato atsekamumą, paciento medicininuose dokumentuose reikia aiškiai įrašyti prekinį paskirto preparato pavadinimą.

### Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija

Kiekvienam nuo reumatoidinio artrito, granuliomatozės su poliangitu ir mikroskopinio poliangito MabThera gydomam pacientui prieš kiekvieną infuziją reikia duoti paciento budrumo lapelį. Budrumo lapelyje yra svarbi saugumo informacija pacientams apie galimą padidėjusį infekcijų pavojų, įskaitant progresuojančiąją daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL).



Gauta pranešimų apie labai retai pasireiškusius mirtį lėmusius PDL atvejus MabThera vartojusiems pacientams. 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.

### 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. Jų pasireiškimas nėra specifiskai susijęs su MabThera vartojimo metodu, ir jų gali būti stebima vartojant abiejų vaisto 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 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 tiriant krūtinę rentgenu. 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. 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 infuzijos sukelta nepageidaujama reakcija pasitaiko 77 % MabThera gydomų ligonių (įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą, susijusį su hipotenzija ir bronchų spazmu, pasitaikantį 10 % ligonių) (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.

#### *Širdies sutrikimai*

MabThera gydomiems pacientams pasitaiko krūtinės angina, širdies aritmija, pavyzdžiui, prieširdžių plazdėjimas ar virpėjimas, širdies nepakankamumas ir (arba) miokardo infarktas, todėl pacientus, sergančius širdies liga ir (arba) gydomus kardiotoksiniais chemoterapiniais vaistais, reikia dažnai stebėti.

#### *Toksinis poveikis kraujui*

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.

#### *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, sirgusiems besikartojančiomis ar lėtinėmis infekcijomis arba sergantiems ligomis, kurios gali sudaryti sąlygas sunkioms infekcijoms pasireikšti (žr. 4.8 skyrių).

Gauta pranešimų apie hepatito B suaktyvėjimą gydant MabThera, įskaitant pranešimus apie žaibinį hepatitą, pasibaigusį mirtimi. Dauguma šių asmenų taip pat buvo gydomi citotoksiniais chemoterapiniais vaistais. Negausūs vieno klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys recidyvuojančia/ atsparia LLL, duomenys leidžia iškelti prielaidą, kad gydymas MabThera gali pabloginti netgi 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.

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

#### *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 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 %, palyginti su 81 %, ir 4 %, palyginti 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.

#### *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.

#### Reumatoidinis artritas, granuliomatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas

##### *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 išsilaisvinimas. Prieš kiekvieną MabThera infuziją būtina visada skirti premedikaciją, susidedančią iš analgetiko/antipiretiko ir antihistamininio vaisto. Siekiant sumažinti SISR pasireiškimo dažnį ir sunkumą, reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams prieš kiekvieną MabThera infuziją taip pat būtina skirti premedikaciją gliukokortikoidais (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Vaistui patekus į rinką, 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 praėdavo, 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 nepageidaujama širdies ir kvėpavimo reakcijų, reikia turėti omenyje širdies ir kraujagyslių komplikacijų nuo reakcijos į infuziją pavojų, 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 granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu, pasireiškusių SISR pobūdis buvo panašus į tą, kuris pastebėtas klinikinių tyrimų metu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

#### *Širdies sutrikimai*

MabThera gydomiems pacientams pasitaiko krūtinės angina, širdies aritmija (pavyzdžiui, prieširdžių plazdėjimas ar virpėjimas), širdies nepakankamumas ir (arba) miokardo infarktas, todėl širdies liga sergančių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. anksčiau pateiktą informaciją poskyryje „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.

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

Gauta labai retų pranešimų apie mirtinus progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus po reumatoidinio artrito ir autoimuninių ligų, įskaitant sisteminę raudonąją vilkligę (SRV) ir vaskulitą, gydymo MabThera.

#### *Hepatito B infekcija*

Gauta pranešimų apie hepatito B suaktyvėjimo atvejus gydant MabThera reumatoidiniu artritu, granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergančius pacientus, įskaitant mirtį lėmusius atvejus.

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.

#### *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).

#### *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.

#### *Imunizacija*

Prieš gydymą MabThera gydytojas turi peržiūrėti paciento skiepimų būklę ir vadovautis esamais skiepimų nurodymais. Vakcinaciją reikia baigti likus nemažiau kaip 4 savaitėms iki pirmosios MabThera dozės.

Skiepimo 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 skiepimą stabligės atgaminamuoju antigenu dažnis buvo panašus (39 % palyginti su 42 %), o į skiepimą pneumokokine polisacharidine vakcina – mažesnis (43 % palyginti su 82 % bent pagal dviejų pneumokokų serotipų antikūnus), taip pat mažesnis į skiepimą KLH neoantigenu (47 % palyginti su 93 %), kai skiepama praėjus 6 mėnesiams po MabThera vartojimo, palyginti su gydymu vien metotreksatu. Jeigu gydant MabThera būtina skiepyti negyvomis vakcinomis, skiepimą 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 antireumatinčius 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. Pagal nedidelį reumatoidinio artrito gydymo MabThera patyrimą (žr. 4.8 skyrių), esami duomenys padidėjusio piktybinių ligų pavojaus nerodo, tačiau šiuo metu negalima teigti, kad galimos solidinių navikų atsiradimo rizikos nėra.

#### **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 pelių baltymų antikūnų arba antichimerinių antikūnų (HAMA/HACA), 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

Nežinoma, ar rituksimabo patenka į motinos pieną. Kadangi moters IgG išsiskiria su pienu, be to, rituksimabo aptikta žindančių beždžionių piene, MabThera gydomai moteriai ir 12 mėnesių po gydymo kūdikio žindyti negalima.

##### Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai žalingo rituksimabo poveikio reprodukciniam 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

#### Saugumo savybių santrauka

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

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) gydant pacientus MabThera buvo SISR, 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 vaistą, 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 NRV, apie kurias gauta pranešimų, buvo hepatito B suaktyvėjimas ir PDL (žr. 4.4 skyrių).

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

NRV 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 įvertintas pagal turimus duomenis).

NRV, kurios pasireiškė tik stebėjimo po rinkodaros teisės suteikimo laikotarpiu ir kai jų dažnis nebuvo galima nustatyti, pažymėtos „dažnis nežinomas“.

**1 lentelė. NRV, užregistruotos NHL ir LLL sergančių pacientų monoterapijos arba palaikomosios terapijos MabThera ar jo deriniu su chemoterapija klinikinių tyrimų arba stebėjimo po rinkodaros teisės suteikimo metu**

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



Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
<b>Širdies sutrikimai</b>		+Miokardo infarktas <sup>4 ir 6</sup> , aritmija, +prieširdžių virpėjimas, tachikardija, +širdies sutrikimas	+Kairiojo skilvelio nepakankamumas, +supraventrikulinė tachikardija, +skilvelinė tachikardija, +stenokardija, +miokardo išemija, bradikardija	Sunkūs širdies sutrikimai <sup>4 ir 6</sup>	Širdies nepakankamumas <sup>4 ir 6</sup>	
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>		Hipertenzija, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija			Vaskulitas (daugiausia odos), leukocitoklastinis vaskulitas	
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>		Bronchų spazmas <sup>4</sup> , kvėpavimo takų liga, krūtinės skausmas, dusulys, sustiprėjęs kosulys, rinitas	Astma, obliteruojantis bronchiolitas, plaučių sutrikimas, hipoksija	Intersticinė plaučių liga <sup>7</sup>	Kvėpavimo nepakankamumas <sup>4</sup>	Plaučių infiltracija
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Pykinimas	Vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, disfagija, stomatitas, vidurių užkietėjimas, dispepsija, anoreksija, ryklės dirginimas	Pilvo padidėjimas		Skrandžio ir žarnų perforacija <sup>7</sup>	
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	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) <sup>7</sup>	
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>		Hipertonija, mialgija, artralgija, nugaros skausmas, kaklo skausmas, skausmas				
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>					Inkstų funkcijos nepakankamumas <sup>4</sup>	

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Karščiavimas, šaltkrėtis, astenija, galvos skausmas	Naviko skausmas, karščio pylimas, negalavimas, peršalimo sindromas, +nuovargis, +drebuly, +daugelio organų nepakankamumas <sup>4</sup>	Infuzijos vietos skausmas			
<b>Tyrimai</b>	Sumažėjusi IgG koncentracija					
<p>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 toksikumo kriterijus). Pateikiami tik didžiausi atliekant šiuos tyrimus pastebėti dažniai</p> <p><sup>1</sup> įskaitant paūmėjimą ir pirmines infekcijas; dažnis remiantis R-FC programa gydant recidyvuojančią ar atsparią LLL.</p> <p><sup>2</sup> žr. taip pat infekcijos poskyrį toliau</p> <p><sup>3</sup> žr. taip pat kraujo nepageidaujamų reakcijų poskyrį toliau</p> <p><sup>4</sup> žr. taip pat su infuzija susijusių reakcijų poskyrį toliau. Gauta pranešimų apie retus mirties atvejus</p> <p><sup>5</sup> galvos nervų neuropatijos požymiai ir simptomai. Pasireiškė įvairiu laiku, net po kelių mėnesių po gydymo MabThera pabaigos</p> <p><sup>6</sup> pasitaikė daugiausia pacientams, kuriems jau anksčiau buvo širdies sutrikimų ir (arba) buvo atliekama kardiotoksinė chemoterapija, ir tai daugiausia buvo susiję su reakcija į infuziją</p> <p><sup>7</sup> įskaitant mirtinus atvejus</p>						

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, 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)) ir hepatito C virusas. 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, gydomiems MabThera kartu su citotoksine chemoterapija. Pacientams, sergantiems recidyvuojančia ar atsparia LLL, 3 ar 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 grupe, 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, paprastai 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 nepageidajamų 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 %.

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 gydomų ir stebimų pacientų grupėse buvo panašus. Širdies reiškiniai buvo vertinti kaip sunkūs nepageidajami reiškiniai (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 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 vainikinės arterijos ligos pasireiškimą, dažnio skirtumo tarp R-CHOP ir CHOP grupių nebuvo pastebėta. Gydant LLL, bendras 3 ar 4 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% ir 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 veiksnių. 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, bendrasis 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% ir 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 ar 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, sukėlusį 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 ir 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 pasireiškusių toksinės epidermio nekrolizės (*Lyell* sindromo) ir *Stevens-Johnson* sindromo atvejus, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį.

#### *Pacientų subpopuliacijos taikant MabThera monoterapiją*

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Bet kokio laipsnio ir 3 bei 4 laipsnio NRV dažnis senyviems žmonėms buvo panašus kaip ir jaunesniems (<65 metų).

## Didelis navikas

Pacientams, kurių navikas buvo didelis, 3 ir 4 laipsnio NRV pasitaikė dažniau (25,6%) negu tiems, kurių navikas nebuvo didelis (15,4%). Bet kokio laipsnio NRV dažnumas abiejose grupėse buvo panašus.

## Kartotinis gydymas

Kartotinai MabThera gydomiems pacientams NRV (tiek bet kokio laipsnio, tiek ir 3 bei 4 laipsnio) procentas buvo panašus, kaip ir pirmą kartą gydomiems.

## *Pacientų subpopuliacijos gydant MabThera ir kitų vaistų deriniu*

Senyvi pacientai ( $\geq 65$  metų)

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

## Reumatoidinio artrito gydymo patirtis

### Saugumo savybių santrauka

Bendrieji reumatoidiniu artritu sergančių pacientų gydymo MabThera saugumo duomenys pagrįsti klinikiniais tyrimais ir stebėjimu po rinkodaros teisės suteikimo.

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 rinkodaros teisės suteikimo, atspindi lauktą nepageidaujamų reakcijų pobūdį, kuris pastebėtas atliekant MabThera klinikinius tyrimus (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai gavo  $2 \times 1000$  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 2 lentelėje. Reiškinių dažnių apibūdinimai: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $> 1/1000$  iki  $\leq 1/100$ ) ir labai reti ( $\leq 1/10000$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

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 rinkodaros teisės suteikimo gauta pranešimų apie progresuojančiąją daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL) (žr. 4.4 skyrių) ir į serminę ligą panašią reakciją.

**2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą, pastebėtų klinikinių tyrimų arba poregistracinio stebėjimo metu, pasireiškusių reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, gydytiems MabThera, suvestinė**

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija	Bronchitas, sinusitas, gastroenteritas, pėdų grybelis			PDL, hepatito B suaktyvėjimas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>		neutropenija <sup>1</sup>		vėlyva neutropenija <sup>2</sup>	Į seruminę ligą panaši reakcija
<b>Širdies sutrikimai</b>				Krūtinės angina, prieširdžių virpėjimas, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas	Prieširdžių plazdėjimas
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	<sup>3</sup> Reakcijos, susijusios su infuzija (hipertenzija, pykinimas, bėrimas, karščiavimas, niežulys, dilgėlinė, ryklės perštėjimas, karščio pylimas, hipotenzija, rinitas, sustingimas, tachikardija, nuovargis, burnos ir ryklės skausmas, periferinė edema, eritema)		<sup>3</sup> Reakcijos, susijusios su infuzija (išplitusi edema, bronchų spazmas, švokštimas, gerklų edema, angioneurozinė edema, išplitęs niežulys, anafilaksė, anafilaktoidinė reakcija		
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>					
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>		Hipercholesterolemija			
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Galvos skausmas	Parestezija, migrena, svaigulys, sėdimąjo nervo skausmai			
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>		Plikimas			Toksinė epidermio nekrolizė (Lyell'io sindromas), Stevens-Johnson sindromas <sup>5</sup>
<b>Psichikos sutrikimai</b>		Depresija, nerimas			
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>		Dispepsija, viduriavimas, gastroezofaginis refliuksas, burnos išopėjimas, viršutinės pilvo dalies skausmas			

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>		Artralgija arba raumenų ir kaulų skausmas, osteoartritas, bursitas			
<b>Tyrimai</b>	Sumažėjusi IgM koncentracija <sup>4</sup>	Sumažėjusi IgG koncentracija <sup>4</sup>			

<sup>1</sup> Dažnio kategorija nustatyta iš laboratorinių duomenų, surinktų iš klinikinių tyrimų metu atliekamų laboratorinių tyrimų.

<sup>2</sup> Dažnio kategorija nustatyta iš duomenų, gautų suteikus rinkodaros teisę

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> įskaitomi stebėjimai, gauti iš laboratorinių tyrimų.

<sup>5</sup> įskaitant mirtį lėmusius atvejus.

### *Kartotiniai kursai*

Kartotiniai gydymo kursai yra susiję su panašiomis NRV, kurios pastebimos ir po pirmojo kurso. Po pirmosios MabThera dozės NRV dažniausiai pasireiškėdavo per pirmus 6 mėnesius ir vėliau retėdavo. Didesnis NRV 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.

### *Reakcijos, susijusios su infuzija*

Klinikinių tyrimų duomenimis, dažniausios NRV, atsiradusios sulašinus MabThera buvo SISR (žr.2 lentelę). Iš 3189 pacientų, gydytų MabThera, 1135 (36%) patyrė bent vieną SISR; 733 ligoniams iš 3189 (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 3189 pacientų) patyrė sunkią reakciją, susijusią su infuzija. Klinikinių tyrimų metu nebuvo nė vienos SISR, kuri būtų ketvirtojo 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.

### *Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas*

#### *Infekcijos*

MabThera gydytiems pacientams bendras infekcijų dažnumas 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.

Gauta pranešimų apie mirtimi pasibaigusius progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos atvejus po autoimuninių ligų gydymo MabThera. Tos ligos – tai reumatoidinis artritas ir 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

##### *Hipogamaglobulinemija*

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 pasireiškimą dažnio ar sunkių infekcijų pasireiškimą 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 ir mikroskopinio poliangito gydymo patirtis

Klinikinio tyrimo metu MabThera (po 375 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozė kartą per savaitę 4 savaites) kartu su gliukokortikoidais buvo skiriama 99 granuliozėje su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams (žr. 5.1 skyrių).

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

3 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) buvo visi nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė  $\geq 5\%$  dažniu MabThera vartojusiųjų grupėje.



**3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, kurios pagrindinio klinikinio tyrimo metu po 6 mėnesių pasireiškė  $\geq 5\%$  dažniu MabThera vartojusiems pacientams, kai jų pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei palyginamosios grupės pacientams**

<b>Organizmo sistema</b>	<b>Rituksimabas</b>
<b>Nepageidaujamas reiškinys</b>	<b>(n=99)</b>
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Trombocitopenija	7%
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Viduriavimas	18%
Dispepsija	6%
Vidurių užkietėjimas	5%
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Periferinė edema	16%
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
Citokinų atpalaidavimo sindromas	5%
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Šlapimo takų infekcija	7%
Bronchitas	5%
<i>Herpes zoster</i> infekcija	5%
Nazofaringitas	5%
<b>Tyrimai</b>	
Sumažėjęs hemoglobino kiekis	6%
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Hiperkalemija	5%
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Raumenų spazmas	18%
Artralgija	15%
Nugaros skausmas	10%

<b>Organizmo sistema</b>	<b>Rituksimabas</b>
<b>Nepageidaujamas reiškinys</b>	<b>(n=99)</b>
Raumenų silpnumas	5%
Skeleto raumenų skausmas	5%
Galūnių skausmas	5%
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Galvos svaigimas	10%
Tremoras	10%
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Nemiga	14%
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Kosulys	12%
Dusulys	11%
Kraujavimas iš nosies	11%
Nosies užgulimas	6%
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Aknė	7%
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Hipertenzija	12%
Karščio pylimas	5%

*Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas*

*Su infuzija susijusios reakcijos*

GPA ir MPA sergančių pacientų klinikinio tyrimo metu pasireiškusios 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% 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 citokinių atpalaidavimo sindromas, karščio pylimas, gerklės dirginimas ir tremoras. MabThera buvo skiriamas kartu su intraveniniais gliukokortikoidais, kurie gali sumažinti šių reiškinų pasireiškimo dažnį ir sunkumą.

### *Infekcijos*

Vertinant pagrindinę baigtį po 6 mėnesių nustatyta, kad 99 MabThera gydytiems pacientams 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%.

### *Piktybinės ligos*

Granulimotoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergančių pacientų 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.

### *Širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamos reakcijos*

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, granulimotoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams, kurie vartojo MabThera.

### *Hipogamaglobulinemija*

Granulimotoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems bei MabThera vartojusiems pacientams nustatyta hipogamaglobulinemijos (žemiau apatinės normaliųų reikšmių ribos sumažėjusio IgA, IgG arba IgM kiekio) atvejų. Veikliuoju preparatu kontroliuojamojo, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, daugiacentrio, ne prastesnio poveikio nustatymo tyrimo duomenimis, po 6 mėnesių MabThera vartojusiųjų grupėje atitinkamai 27%, 58% ir 51% 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. Pacientams, kuriems nustatytas sumažėjęs IgA, IgG ir IgM kiekis, bendrasis infekcijų pasireiškimo ir sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis nepadidėjo.

### *Neutropenija*

Veikliuoju preparatu kontroliuojamojo, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, daugiacentrio, ne prastesnio poveikio nustatymo tyrimo duomenimis, MabThera skiriant granulimotoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams, 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. Klinikinių tyrimų metu nebuvo tirtas keleto gydymo MabThera kursų poveikis neutropenijos atsiradimui granulimotoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems 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.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą 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/m<sup>2</sup> 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 rinkodaros teisės suteikimo 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, ATC kodas – L01X C02.

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 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 būdą.

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. Granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams po dviejų kassavaitinių 375 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto rituksimabo dozių infuzijų periferinio kraujo B ląstelių skaičius sumažėjo iki <10 ląstelių/μl ir daugeliui pacientų tokia lygyje išliko iki 6 mėnesių vertinimo laikotarpio. Daugeliui pacientų (81%) iki 12-ojo mėnesio nustatyti B ląstelių skaičiaus didėjimo požymiai, t.y., >10 ląstelių/μl, o iki 18-ojo mėnesio šių pacientų dalis padidėjo iki 87%.

## Ne Hodžkino limfomos ir lėtinės limfocitinės leukemijos gydymo klinikinė patirtis

### 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/m<sup>2</sup>. Bendrasis gydomasis atsakas (BGA) ketinamų gydyti pacientų grupėje (KGG) buvo 48% (PI<sub>95%</sub> 41–56%): visiškasis 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 jautrus chemoterapijai, palyginti su nejautriu (apibrėžiamu kaip gydomojo 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, lašinamomis į veną kas savaitę. BGA buvo 36% (PI<sub>95%</sub> 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/m<sup>2</sup>, 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<sub>95%</sub> 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/m<sup>2</sup>, vinkristiną po 1,4 mg/m<sup>2</sup> (bet ne daugiau kaip 2 mg) pirmąją dieną ir prednizolonu po 40 mg/m<sup>2</sup> per parą pirmąją–penktąją dienomis kas 3 savaites (iš viso 8 ciklai) arba MabThera po 375 mg/m<sup>2</sup> 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 parodė reikšmingą klinikinį skirtumą ( $p=0,029$  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- $\alpha$ ), rezultatai taip pat parodė reikšmingą atsako dažnio, nuo laiko priklausomų parametrų ir bendrojo išgyvenimo pagerėjimą. Pagrindiniai visų keturių tyrimų rezultatai pateikiami 4 lentelėje.

**4 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	Bendrasis atsakas, %	Visiškas atsakas, %	Vidutinis LIVI/IBP/IBI, mėnesiai	BI dažnis, %
<b>M39021</b>	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 $p = 0,029$
<b>GLSG'00</b>	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Vidutinis LIVI: 2,6 metų Nepasiektas $P < 0,001$	18 mėn. 90 95 $p = 0,016$
<b>OSHO-39</b>	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Vidutinis IBP: 28,8 Nepasiektas $P < 0,0001$	48 mėn. 74 87 $p = 0,0096$
<b>FL2000</b>	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/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto kas 2 mėnesius iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus.

Praėjus stebėjimo laikotarpiui, kurio mediana 25 mėn., po atsitiktinio suskirstymo, 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 (5 lentelė).

Reikšminga palaikomojo gydymo MabThera nauda taip pat nustatyta pagal antrines vertinamąsias baigtis (angl. *secondary endpoints*): išgyvenimą be įvykio (IBI), laiką iki kito limfomos gydymo (LIKLG), laiką iki kitos chemoterapijos (LIKC) ir bendrąjį atsako dažnį (BAD) (5 lentelė). Pirminės analizės metu gauti rezultatai patvirtinti ilgesnio stebėjimo laikotarpio metu (stebėjimo trukmės mediana buvo 48 mėnesiai ir 73 mėnesiai), ir šiais duomenimis papildyta 5 lentelė, kad būtų matyti 25 mėnesių, 48 mėnesių ir 73 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpių duomenų palyginimas.

**5 lentelė. Palaikomojo gydymo fazė: MabThera veiksmingumas, palyginti su stebėjimu, po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 73 mėnesiai (lyginant su pirminės analizės rezultatais, gautais po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana 25 mėnesiai, ir atnaujintos analizės rezultatais, gautais po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana 48 mėnesiai)**

	<b>Stebėjimas N=513</b>	<b>MabThera N=505</b>	<b>Log-rank P reikšmė</b>	<b>Rizikos sumažėjimas</b>
<b>Pirminis veiksmingumas</b>				
IBP (mediana)	48,5 mėnesio [48,4 mėnesio] (NP)	NP [NP] (NP)	<0,0001 [< 0,0001] (< 0,0001)	42% [45%] (50%)
<b>Antrinis veiksmingumas</b>				
IBI (mediana)	48,4 mėnesio [47,6 mėnesio] (37,8 mėnesio)	NP [NP] (NP)	<0,0001 [< 0,0001] (< 0,0001)	39% [42%] (46%)
BI (mediana)	NP [NP] (NP)	NP [NP] (NP)	0,8959 [0,9298] (0,7246)	-2% [-2%] (11%)
LIKLG (mediana)	71,0 mėnesio [60,2 mėnesio] (NP)	NP [NP] (NP)	<0,0001 [< 0,0001] (0,0003)	37% [39%] (39%)
LIKC (mediana)	85,1 mėnesio [NP] (NP)	NP [NP] (NP)	0,0006 [0,0006] (0,0011)	30% [34%] (40%)
BAD*	60,7% [60,7%] (55,0%)	79,0% [79,0%] (74,0%)	<0,0001 <sup>#</sup> [< 0,0001 <sup>#</sup> ] (< 0,0001)	ŠS = 2,43 [ŠS = 2,43] (ŠS = 2,33)
Visiško atsako dažnis* (VA/VAu)	52,7% [52,7%] (47,7%)	66,8% [72,2%] (66,8%)	<0,0001 [< 0,0001] (< 0,0001)	ŠS = 2,34 [ŠS = 2,34] (ŠS = 2,21)

\* Palaikomojo gydymo arba stebėjimo pabaigoje; # p reikšmės nustatytos naudojant chi-kvadrato metodą.

Pagrindinės nurodytos reikšmės yra gautos po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 73 mėnesiai, laužtiniuose skliaustuose *italic* šriftu nurodytos reikšmės, gautos po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 48 mėnesiai, ir lenktiniuose skliaustuose nurodytos reikšmės, gautos po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 25 mėnesiai, (pirminė analizė).

IBP – išgyvenimas be progresavimo; IBI – išgyvenimas be įvykio; BI – bendrasis išgyvenimas; LIKLG – laikas iki kito limfomos gydymo; LIKC – laikas iki kitos chemoterapijos; BAD – bendrasis atsako dažnis; NP – nepasiekama klinikinio stebėjimo pabaigoje; ŠS – šansų santykis.

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 naudą 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/m<sup>2</sup> 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. 6 lentelę).

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

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

<sup>1)</sup> Įverčiai apskaičiuoti pagal rizikos santykį

<sup>2)</sup> 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 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, palaikomasis 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). Palaikomasis gydymas MabThera mirties riziką sumažino 56% (95% PI 22%–75%).

**7 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%
Bendras išgyvenimas	NP	NP	0,0039	56%
Laikas iki naujo limfomos gydymo	20,1	38,8	<0,0001	50%
Išgyvenimas be ligos <sup>a</sup>	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; <sup>a</sup> tinka tik pacientams, kuriems gautas VA

Palaikomojo gydymo MabThera nauda patvirtinta visuose tirtuose pograpiuose, nepriklausomai nei nuo indukcijos schemos (CHOP ar R-CHOP), nei nuo atsako į indukcinį gydymą laipsnio (VA ar DA) (7 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 pograpiai 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/m<sup>2</sup>, doksorubiciną po 50 mg/m<sup>2</sup>, vinkristiną po 1,4 mg/m<sup>2</sup> (ne daugiau kaip 2 mg) pirmą dieną ir prednizoloną po 40 mg/m<sup>2</sup> per parą pirmą–penktą dienomis kas tris savaites, iš viso aštuoniais ciklais, arba MabThera po 375 mg/m<sup>2</sup> 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 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,  $\beta_2$ -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 pelių baltymų antikūnų (HAMA) nerasta, o ištyrus 356 pacientus HACA reakcija buvo teigiama 1,1% (keturių) pacientų.

#### 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/m<sup>2</sup> ir ciklofosfamido po 250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> vieną dieną iki chemoterapijos ir po 500 mg/m<sup>2</sup> 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 (8a ir 8b lentelės) ir 552 pacientų (276 R-FC ir 276 FC grupės), sergančių recidyvuojančia ar atsparia LLL (9 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. 8a lentelę). Nauda IBP atžvilgiu buvo pastoviai konstatuota daugumoje pacientų pogrupių, analizuotų pagal ligos riziką tyrimo pradžioje (t. y., pagal Binet stadijas A-C) (žr. 8b lentelę).

#### **8a 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

**8b 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, pagrindinio galutinio įvertimo – 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.

**9 lentelė. Recidyvuojančios ar atsparios lėtinės limfocitinės leukemijos gydymas – gydymo MabThera plus 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)	<i>Log-rank</i> 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.

### Vaiku populiacija

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

## Reumatoidinio artrito gydymo klinikinė patirtis

MabThera veiksmingumas ir saugumas mažinant reumatoidinio artrito simptomus ir požymius, kai gydymas NNF inhibitoriais buvo nepakankamai veiksmingas, nustatytas pagrindiniu atsitiktinės atrankos kontroliuojamuoju 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 tyrimą 56-ąją ir 104-ąją savaitę. Per tą laiką, tarp 24-osios ir 56-osios savaitės, 81% pacientų iš pradinės placebo grupės buvo gydomi MabThera pagal atvirą pailginto tyrimo protokolą.

Ligonių, 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 rituksimabu saugumo duomenų nepakanka, ypač atsižvelgiant į piktybinių ligų ir PDL pavojų.

### *Baigtys pagal ligos aktyvumą*

MabThera, vartojamas su metotreksatu, žymiai padidino dalį pacientų, kurių būklės vertinimas ACR balais pagerėjo bent 20%, palyginti su pacientais, gydytais vien metotreksatu (10 lentelė). Visų plėtros 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)].

### **10 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 (10 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 (10 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 naviko nekrozės faktoriaus (NNF) inhibitoriais arba kurie tokio gydymo netoleravo ir kuriems buvo skirta MabThera ir metotreksato derinys. 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 pagalbinė priemonė arba iki 56 savaitės – pratęstame tyrime. Be to, didesnei daliai pacientų, pradėtų gydyti MabThera ir metotreksatu, per 56 savaites nebuvo jokio erozijų progresavimo (11 lentelė).

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

	Placebas+MTX	MabThera +MTX 2 × 1000 mg
<b>I tyrimas</b>	(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 gydytis 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 buvo 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 (12 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 (12 lentelė).

**12 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***
Vidutinis SF-36 fizinės sveikatos verčių pokytis		n=197	n=294
		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, vertintos 24 savaitę

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

MKRS – minimalus kliniškai reikšmingas skirtumas, HAQ-DI MKRS ≥ 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.

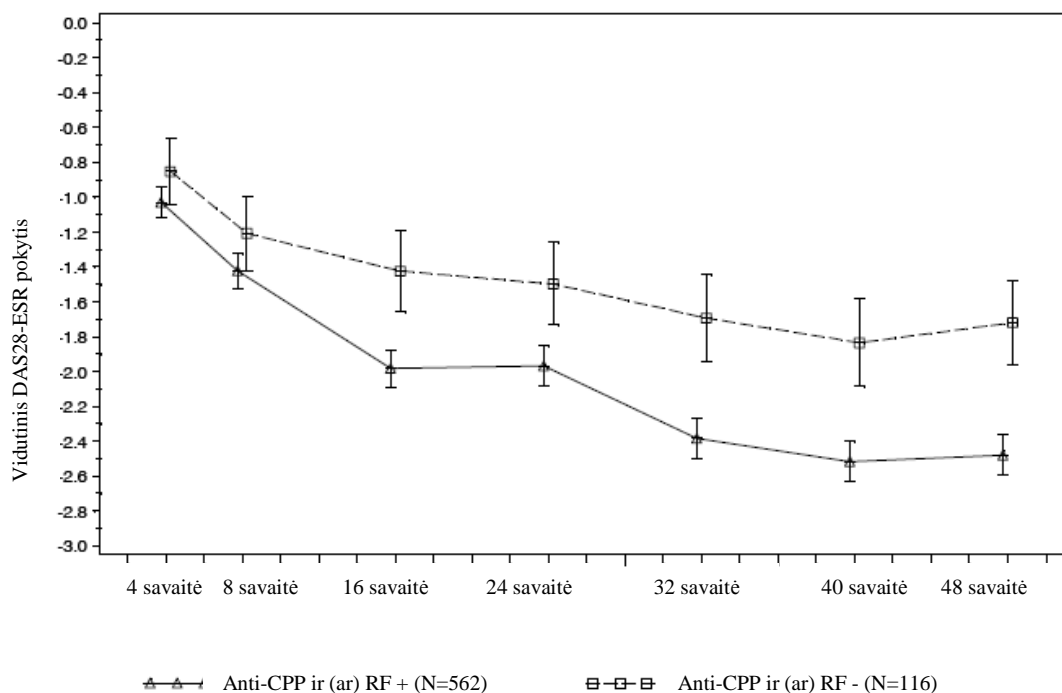
Gydymo MabThera veiksmingumas buvo analizuotas pagal autoantikūnų tyrimo rezultatus iki gydymo pradžios. Reikšmingai didesnė tikimybė pasiekti ACR20 ir ACR50 atsaką 24 savaitę buvo ligoniams, kurių serume tyrimo pradžioje buvo rasta RF ir (arba) antikūnų prieš CCP, palyginti su ligoniais, kurių serume nebuvo minėtų žymenų (p=0,0312 ir p=0,0096) (13 lentelė). Tokie pat rezultatai pasikartojė 48 tyrimo savaitę, – autoantikūnų buvimas serume reikšmingai padidino ACR70 atsako tikimybę. Seropozityviems ligoniaams, 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).

**13 lentelė. Efektyvumo pagal pradinius autoantikūnų tyrimo rezultatus apibendrinimas**

	24 savaitė		48 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.

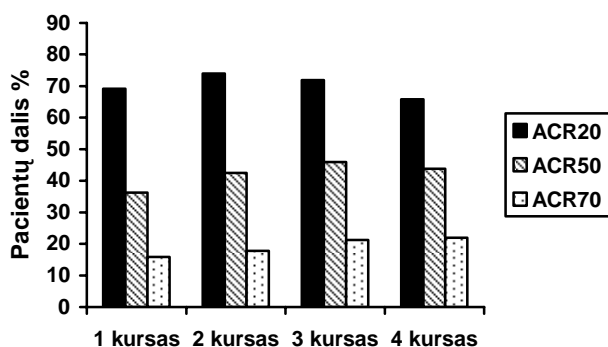
**1 paveikslas. DAS28-ESR pokytis nuo pradinių reikšmių pagal pradinius autoantikūnų tyrimo rezultatus**



*Kartotinių kursų gydymo ilgalaikis veiksmingumas*

Gydymas kartotiniaisi MabThera ir metotreksato derinio kursais visose tyrimų populiacijose sukėlė ilgalaikį RA klininių 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 (vertintas 24 savaitę po kiekvieno kurso, to paties paciento apsilankymo metu). Ligonų, kurių gydymas NNF buvo nepakankamai veiksmingas, populiacija (N=146)**



Klininiai laboratoriniai duomenys

Atliekant klininius tyrimus, po gydymo MabThera iš viso 392 iš 3095 (12,7%) reumatoidiniu artritu sergančių pacientų HACA reakcija buvo teigiama. Daugumai pacientų HACA atsiradimas nebuvo susijęs su klininės būklės pablogėjimu arba padidėjusiu reakcijos į naujas infuzijas pavojumi. HACA 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).

### Granuliozė su poliangitu (Wegener'io) ir mikroskopinio poliangito gydymo klinikinė patirtis

Į veikliuojų preparatu kontroliuojamą, 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 granuliozė su poliangitu (75%) ir mikroskopiniu poliangitu (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 svorio per parą) 3-6 mėnesius, arba MabThera (po 375 mg/m<sup>2</sup> 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 granuliozės 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. 14 lentelę).

Veiksmingumas nustatytas tiek pacientams, kuriems pirmą kartą nustatyta ligos diagnozė, tiek tiems pacientams, kuriems pasireiškė ligos atkrytis (žr. 15 lentelę).

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

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

**15 lentelė Visiška remisija po 6 mėnesių pagal ligos būklę**

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

Pacientai, apie kuriuos trūksta duomenų, priskiriami blogiausiajam atvejui.

#### *Visiška remisija po 12 mėnesių ir 18 mėnesių*

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

#### *Pakartotinis gydymas MabThera*

Tyrėjo sprendimu 15 pacientų buvo skirtas antrasis gydymo MabThera kursas pasireiškus aktyviam ligos atkryčiui tarp 6-ojo mėnesio ir 18-ojo mėnesio nuo pirmojo gydymo MabThera kurso. Kadangi šio tyrimo metu gautų duomenų yra nedaug, tai neleidžia daryti išvadų apie pakartotinių gydymo MabThera kursų veiksmingumą granuliozatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams.

Tęstinis gydymas imunitetą slopinančiais vaistais gali būti ypatingai tinkamas tiems pacientams, kuriems yra ligos atkryčių rizika (t.y. tiems, kuriems anksčiau yra pasireiškę atkryčiai ir sergantiems granuliozatoze su poliangitu, arba pacientams, kuriems atsistatinėja B limfocitų skaičius ir kartu stebėjimo metu nustatoma PR3-ANCA). MabThera vartojantiems pacientams pasiekus ligos remisiją, siekiant išvengti ligos atkryčių gali būti svarstomas gydymo imunitetą slopinančiais vaistais tęsimas. MabThera veiksmingumas ir saugumas vaisto skiriant palaikomajam gydymui nenustatyti.

#### *Laboratorinių tyrimų rodikliai*

Klinikinio tyrimo metu skiriant MabThera po 18 mėnesių iš viso 23 iš 99 (23%) pacientų nustatyta HACA antikūnų. Nė vienam iš 99 MabThera vartojusių pacientų HACA antikūnų nebuvo rasta prieš tyrimo pradžią. Klinikinė HACA antikūnų susidarymo reikšmė MabThera vartojantiems pacientams nežinoma.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### 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/m<sup>2</sup>), populiacinės

farmakokinetikos analizė. Tipinės populiacinės nespecifinio klirensa ( $CL_1$ ), specifinio klirensa ( $CL_2$ ), greičiausiai priklausomo nuo B ląstelių ar naviko apimtys, ir pasiskirstymo tūrio centriniame baseine ( $V_1$ ) vertės buvo atitinkamai 0,14 litro per parą, 0,59 litro per parą ir 2,7 litro. Apskaičiuotasis vidutinis galutinis MabThera 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/m<sup>2</sup>, tyrimo rezultatus, pradinis CD19 teigiamų ląstelių skaičius ir galimas išmatuoti navikinio pažeidimo dydis turėjo įtakos kai kuriems MabThera  $CL_2$  svyravimams. Pacientams, kuriems CD19 teigiamų ląstelių skaičius arba navikinis pažeidimas buvo didesnis,  $CL_2$  taip pat buvo didesnis. Tačiau atlikus korekciją pagal CD19 teigiamų ląstelių skaičių ir navikinio pažeidimo dydį, individualūs  $CL_2$  svyravimai išliko dideli.  $V_1$  svyravimai priklausė nuo kūno paviršiaus ploto (KPP) ir gydymo pagal CHOP schemą. Šie  $V_1$  svyravimai (27,1% ir 19,0%), priklausė atitinkamai nuo KPP svyravimų (nuo 1,53 iki 2,32 m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 mikrogramai/ml (svyravimai – nuo 171 iki 1177 mikrogramų/ml).

MabThera, vartojamo šešiomis infuzijomis po 375 mg/m<sup>2</sup> kartu su šešiais CHOP chemoterapijos ciklais, farmakokinetikos profilis buvo panašus, kaip vartojant jį vieną.

### Lėtinė limfocitinė leukemija

LLL sergantiems pacientams MabThera buvo infuzuojama į veną pirmojo ciklo metu po 375 mg/m<sup>2</sup>, vėliau kiekvieno ciklo metu dozė didinta iki 500 mg/m<sup>2</sup>: suvartotos 5 dozės derinant su fludarabinu ir ciklofosfamidu. Po penktosios 500 mg/m<sup>2</sup> 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 organizme 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-ą ir 15-ą 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 μg/ml, o po pirmosios 2 x 1000 mg infuzijos – nuo 298 iki 341 μg/ml. Po antrosios 2 x 500 mg infuzijos vidutinė

$C_{max}$  svyravo nuo 183 iki 198  $\mu\text{g/ml}$ , o po  $2 \times 1000$  mg infuzijos – nuo 355 iki 404  $\mu\text{g/ml}$ . Vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas po  $2 \times 500$  mg dozės svyravo nuo 15 iki 16 dienų, o po  $2 \times 1000$  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  $2 \times 500$  mg dozės svyravo nuo 170 iki 175  $\mu\text{g/ml}$ , o po pirmosios  $2 \times 1000$  mg dozės – nuo 317 iki 370  $\mu\text{g/ml}$ . Po antrosios  $2 \times 500$  mg infuzijos vidutinė  $C_{max}$  buvo 207  $\mu\text{g/ml}$ , o po  $2 \times 1000$  mg dozės – nuo 377 iki 386  $\mu\text{g/ml}$ . Vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas po antrosios antrojo kurso  $2 \times 500$  mg infuzijos buvo 19 dienų, o po  $2 \times 1000$  mg – nuo 21 iki 22 dienų. Dviejų rituksimabo gydymo kursų farmakokinetiniai parametrai buvo panašūs.

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

### Granuliozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, gautais ištyrus 97 pacientus, kurie sirgo granuliozė su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu bei kurie vartojo 375  $\text{mg/m}^2$  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). Šiems pacientams rituksimabo farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs į reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams nustatytus rodiklius.

### **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  $\text{mg/kg}$  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  
Polisorbatas 80  
Natrio chloridas  
Natrio hidroksidas  
Vandenilio chloridas  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

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

### **6.3 Tinkamumo laikas**

30 mėnesių.

Paruoštas MabThera infuzijos tirpalas 2 °C – 8 °C temperatūroje fiziškai ir chemiškai stabilus 24 valandas, o kambario temperatūroje – 12 valandų.

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 nebuvo skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Buteliukus laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) išorinėje pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Skaidrūs I tipo stiklo flakonai, užkimšti butilo gumos kamščiais, kuriuose 50 ml tirpalo yra 500 mg rituksimabo. Pakuotėje – 1 flakonai.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

MabThera yra steriliuose nepirogeniniuose vienkartinio vartojimo flakonuose be konservanto.

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. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Jungtinė Karalystė

## **8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS**

EU/1/98/067/002

## **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 1998 m. birželio mėn. 2 d.  
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2008 m. birželio mėn. 2 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:  
<http://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 chromatografijos bei jonų mainų 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.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

MabThera po oda leidžiama farmacinė forma skirta 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 gavimo 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 leidžiama MabThera farmacine 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.

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

MabThera po oda leidžiama farmacinė forma nėra sukurta leisti į veną, todėl jos galima leisti tik po oda.

### *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/m<sup>2</sup> 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 pirmąją 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.

- 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.

### *Difuzinė didelių B ląstelių ne Hodžkino limfoma*

MabThera turi būti vartojamas kartu su CHOP chemoterapija. Rekomenduojamoji dozė yra tokia: pirmajam gydymo ciklui skiriama 375 mg/m<sup>2</sup> 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 difuzine 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 vaikams neištirti. Duomenų nėra.

##### *Senyviems asmenims*

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

#### Vartojimo metodas

##### *Poodinės injekcijos*

MabThera po oda leidžiamą farmacinę formą reikia skirti tik poodinės injekcijos būdu, vaistinį preparatą suleidžiant per maždaug 5 minutes. Siekiant išvengti adatos užsikimšimo, hipodermine 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.

##### *Skyrimas intraveninės infuzijos būdu*

Informacija apie dozavimo nurodymus ir vartojimo metodą pateikiama MabThera 100 mg ir 500 mg koncentrato infuziniam tirpalui preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

### **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

Siekiant pagerinti biologinio vaistinio preparato atsekamumą, paciento mediciniuose dokumentuose reikia aiškiai išrašyti prekinį paskirto preparato pavadinimą.

4.4 skyriuje pateikiama informacija susijusi su MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos vartojimu patvirtintai indikacijai „Ne Hodžkino limfomos gydymas“. Su kitomis vaistinio preparato vartojimo indikacijomis susijusios informacijos ieškokite MabThera į veną leidžiamai farmacinei formai skirtoje 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, dilgeline 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 paruoštą 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 laipsnių) 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 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.

Kaip ir skiriant intraveninę infuziją, po oda leidžiamą MabThera farmacinę formą 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 į veną leidžiamos farmacinės formos 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 pacientams gydant į veną leidžiama MabThera farmacine forma, įskaitant pranešimus apie žaibinį hepatitą, pasibaigusį mirtimi. Dauguma šių pacientų taip pat buvo gydomi citotoksiniiais chemoterapiniais vaistinėmis 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 į veną leidžiamos farmacinės formos 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.

### 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 nedideliu piktybiškumo laipsniu NHL sergančius pacientus, gydytus vien į veną leidžiama MabThera farmacine forma, paskiepijus stabiligės 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.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistinėmis 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.

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

Jei paciento organizme yra antikūnų prieš pelių baltymą arba žmogaus antichimerinių antikūnų (HAMA/HACA), 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

Nežinoma, ar rituksimabo išsiskiria į motinos pieną. Kadangi moters IgG išsiskiria su pienu, be to, rituksimabo aptikta žindančių beždžionių piene, gydymo MabThera metu ir paskui 12 mėnesių po gydymo kūdikio žindyti negalima.

### 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 ( $\geq 3$ -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 rinkodaros teisės suteikimo duomenimis. Šie pacientai buvo gydyti vien MabThera (vartotu indukciniam gydymui arba palaikomajam gydymui po indukcinio) arba kartu su chemoterapija.

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) 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 vaistą, 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 NRV, apie kurias gauta pranešimų, buvo hepatito B suaktyvėjimas ir PDL (žr. 4.4 skyrių).

NRV 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 įvertintas pagal turimus duomenis).

NRV, kurios pasireiškė tik stebėjimo po rinkodaros teisės suteikimo laikotarpiu ir kai jų dažnio nebuvo galima nustatyti, pažymėtos „dažnis nežinomas“.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

**1 lentelė. NRV, užregistruotos NHL ir LLL sergančių pacientų monoterapijos arba palaikomosios terapijos MabThera ar jo deriniu su chemoterapija klinikinių tyrimų arba stebėjimo po rinkodaros teisės suteikimo metu**

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



Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai		Ūžesys, ausų skausmas				Klausos sutrikimas <sup>5</sup>
Širdies sutrikimai		<sup>+</sup> Miokardo infarktas <sup>4 ir 6</sup> , aritmija, <sup>+</sup> prieširdžių virpėjimas, tachikardija, <sup>+</sup> širdies sutrikimas	<sup>+</sup> Kairiojo skilvelio nepakankamumas, <sup>+</sup> supraventrikulinė tachikardija, <sup>+</sup> skilvelinė tachikardija, <sup>+</sup> stenokardija, <sup>+</sup> miokardo išemija, bradikardija	Sunkūs širdies sutrikimai <sup>4 ir 6</sup>	Širdies nepakankamumas <sup>4 ir 6</sup>	
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija			Vaskulitas (daugiausia odos), leukocitoklastinis vaskulitas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Bronchų spazmas <sup>4</sup> , kvėpavimo takų liga, krūtinės skausmas, dusulys, sustiprėjęs kosulys, rinitas	Astma, obliteruojantis bronchiolitas, plaučių sutrikimas, hipoksija	Intersticinė plaučių liga <sup>7</sup>	Kvėpavimo nepakankamumas <sup>4</sup>	Plaučių infiltracija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, disfagija, stomatitas, vidurių užkietėjimas, dispepsija, anoreksija, ryklės dirginimas	Pilvo padidėjimas		Skrandžio ir žarnų perforacija <sup>7</sup>	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas, išbėrimas, <sup>+</sup> plikimas	Dilgėlinė, prakaitavimas, naktinis prakaitavimas, <sup>+</sup> odos sutrikimai			Sunkios pūslinės odos reakcijos, <i>Stevens-Johnson</i> sindromas, toksinė epidermio nekrolizė ( <i>Lyell</i> sindromas) <sup>7</sup>	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Hipertonija, mialgija, artralgija, nugaros skausmas, kaklo skausmas, skausmas				
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai					Inkstų funkcijos nepakankamumas <sup>4</sup>	

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Karščiavimas, šaltkrėtis, astenija, galvos skausmas	Naviko skausmas, karščio pylimas, negalavimas, peršalimo sindromas, <sup>+</sup> nuovargis, <sup>+</sup> drebuly, <sup>+</sup> daugelio organų nepakankamumas <sup>4</sup>	Infuzijos vietos skausmas			
<b>Tyrimai</b>	Sumažėjusi IgG koncentracija					
<p>Visų reiškinių 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</p> <p><sup>1</sup> įskaitant paūmėjimą ir pirmines infekcijas; dažnis remiantis R-FC programa recidyvuojančiai/atspariai LLL.</p> <p><sup>2</sup> žr. taip pat infekcijos poskyrį toliau</p> <p><sup>3</sup> žr. taip pat kraujo nepageidaujamų reakcijų poskyrį toliau</p> <p><sup>4</sup> žr. taip pat su infuzija susijusių reakcijų poskyrį toliau. Gauta pranešimų apie retus mirties atvejus</p> <p><sup>5</sup> galvos nervų neuropatijos požymiai ir simptomai. Pasireiškė įvairiu laiku, net po kelių mėnesių po gydymo MabThera pabaigos</p> <p><sup>6</sup> pasitaikė daugiausia pacientams, kuriems jau anksčiau buvo širdies sutrikimų ir (arba) buvo atliekama kardiotoksinė chemoterapija, ir tai daugiausia buvo susiję su reakcija į infuziją</p> <p><sup>7</sup> įskaitant mirtinus atvejus</p>						

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, šaltkrėtis 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 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) ir hepatito C virusas. Taip pat gauta pranešimų apie mirtinus PDL atvejus, kurie pasitaikė po ligos progresavimo ir kartotinio gydymo klinikinių tyrimų metu. 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 atveju. 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 stebimają, 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.

#### *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 gydomų ir stebimų pacientų grupėse buvo panašus. Širdies reiškiniai buvo vertinti kaip sunkūs nepageidaujami reiškiniai (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 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 vainikinės arterijos 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 reiškinų 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)

Bet kokio laipsnio ir 3 bei 4 laipsnio NRV dažnis senyviems žmonėms buvo panašus kaip ir jaunesniems (< 65 metų).

#### *Didelis navikas*

Pacientams, kurių navikas buvo didelis, 3 ir 4 laipsnio NRV pasitaikė dažniau (25,6 %) negu tiems, kurių navikas nebuvo didelis (15,4 %). Bet kokio laipsnio NRV dažnumas abiejose grupėse buvo panašus.

#### *Kartotinis gydymas*

Kartotinai MabThera gydomiems pacientams NRV (tiek bet kokio laipsnio, tiek ir 3 bei 4 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 naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Atliekant žmonių klininius 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/m<sup>2</sup> 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 rinkodaros teisės suteikimo gauta pranešimų apie penkis MabThera perdozavimo atvejus. Trimis atvejais apie joki nepalankų 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, ATC kodas – L01XC02.

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.

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 sukulto 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.

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.

#### Ne Hodžkino limfomos gydymo po oda leidžiama MabThera farmacine forma klinikinė patirtis

Ne Hodžkino limfomos gydymo po oda leidžiama MabThera farmacine forma klinikinė patirtis pagrįsta 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 neprastesnes farmakokinetines savybes, 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 po odinės 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 antigeniui 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 antigeniui teigiama, 1, 2 ar 3a piktybiškumo laipsnio folikuline limfoma (n = 283).

Bendras 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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.

**1 lentelė. SABRINA (BO22334) tyrimo metu apskaičiuotas atsako dažnis (ketintų gydyti pacientų grupė, angl. *Intent-to-Treat Population*)**

		Apibendrinti 1-ojo ir 2-ojo etapų duomenys N = 410	
		Į veną leidžiamo rituksimabo forma	Po oda leidžiamo rituksimabo forma
BAD	Apskaičiuotasis dažnis	84,4% (173/205)	83,4% (171/205)
	95% PI	[78,7%, 89,1%]	[77,6%, 88,2%]
VAD	Apskaičiuotasis dažnis	31,7% (65/205)	32,7% (67/205)
	95% PI	[25,4%, 38,6%]	[26,3%, 39,6%]

BAD - Bendrasis atsako dažnis

VAD - Visiško atsako dažnis

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

### *Imunogeniškas*

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 buvo mažas ir panašus į šį dažnį, nustatytą į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų grupėje (atitinkamai 2 %, lyginant su 1 %). Dėl tiriamojo vaistinio preparato vartojimo atsiradusių ar padaugėjusių antikūnų prieš rHuPH20 nustatymo dažnis buvo 6 % į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų grupėje, lyginant su 9 % 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 HACAs arba 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 [SABRINA tyrimo duomenys].

### Ne Hodžkino limfomos gydymo MabThera koncentratu infuziniam tirpalui klinikinė patirtis

#### *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/m<sup>2</sup>, vinkristiną po 1,4 mg/m<sup>2</sup> (bet ne daugiau kaip 2 mg) pirmąją dieną ir prednizoloną po 40 mg/m<sup>2</sup> per parą pirmąją–penktąją dienas kas 3 savaites (iš viso 8 ciklai) arba MabThera po 375 mg/m<sup>2</sup> 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- $\alpha$ ), 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, %
<b>M39021</b>	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
<b>GLSG'00</b>	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
<b>OSHO-39</b>	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
<b>FL2000</b>	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 pradinius duomenis ir ligos būklę. Palaikomojo gydymo MabThera būdas: viena šio vaistinio preparato infuzija po 375 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto kas 2 mėnesius iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus.

Praėjus stebėjimo laikotarpiui, kurio mediana 25 mėn., po atsitiktinio suskirstymo, 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).

Reikšminga palaikomojo gydymo MabThera nauda taip pat nustatyta pagal antrines vertinamąsias baigtis (angl. *secondary endpoints*): išgyvenimą be įvykio (IBI), laiką iki kito limfomos gydymo (LIKLG), laiką iki kitos chemoterapijos (LIKC) ir bendrąjį atsako dažnį (BAD) (4 lentelė). Pirminės analizės metu gauti rezultatai patvirtinti ilgesnio stebėjimo laikotarpio metu (stebėjimo trukmės mediana buvo 48 mėnesiai), ir šiais duomenimis papildyta 4 lentelė, kad būtų matyti 25 mėnesių ir 48 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpių duomenų palyginimas.



**4 lentelė. Palaikomojo gydymo fazė: MabThera veiksmingumas, palyginti su stebėjimu, po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 48 mėnesiai (lyginant su pirminės analizės rezultatais, gautais po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana 25 mėnesiai)**

	<b>Stebėjimas N=513</b>	<b>MabThera N=505</b>	<b>Log-rank P reikšmė</b>	<b>Rizikos sumažėjimas</b>
<b>Pirminis veiksmingumas</b>				
IBP (mediana)	48,4 mėnesio (NP)	NP (NP)	< 0,0001 (< 0,0001)	45% (50%)
<b>Antrinis veiksmingumas</b>				
IBĮ (mediana)	47,6 mėnesio (37,8 mėnesio)	NP (NP)	< 0,0001 (< 0,0001)	42% (46%)
BI (mediana)	NP (NP)	NP (NP)	0,9298 (0,7246)	-2% (11%)
LIKLG (mediana)	60,2 mėnesio (NP)	NP (NP)	< 0,0001 (0,0003)	39% (39%)
LIKC (mediana)	NP (NP)	NP (NP)	0,0006 (0,0011)	34% (40%)
BAD*	60,7% (55,0%)	79,0% (74,0%)	< 0,0001 <sup>#</sup> (< 0,0001) <sup>#</sup>	ŠS = 2,43 (ŠS = 2,33)
Visiško atsako dažnis* (VA/nVA)	52,7% (47,7%)	(66,8%)	< 0,0001 <sup>#</sup> (< 0,0001) <sup>#</sup>	ŠS = 2,34 (ŠS = 2,21)

\* Palaikomojo gydymo arba stebėjimo pabaigoje; # p reikšmės nustatytos naudojant chi-kvadrato metodą.

Skliausteliuose nurodytos po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 25 mėnesiai, gautos reikšmės (pirminė analizė). Ne skliausteliuose nurodytos po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 48 mėnesiai, gautos reikšmės (atnaujinta analizė).

IBP – išgyvenimas be progresavimo; IBĮ – išgyvenimas be įvykio; BI – bendrasis išgyvenimas; LIKLG – laikas iki kito limfomos gydymo; LIKC – laikas iki kitos chemoterapijos; BAD – bendrojo atsako dažnis; NP – nepasiekiamas klinikinio stebėjimo pabaigoje; ŠS – šansų santykis.

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/m<sup>2</sup> 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 <sup>1)</sup>
<b>Pirminis veiksmingumas</b>				
BA <sup>2)</sup>	74%	87%	0,0003	NP
VA <sup>2)</sup>	16%	29%	0,0005	NP
DA <sup>2)</sup>	58%	58%	0,9449	NP

<sup>1)</sup> Įverčiai apskaičiuoti pagal rizikos santykį

<sup>2)</sup> 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 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, 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%).

**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 <sup>a</sup>	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; <sup>a</sup> 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/m<sup>2</sup>, doksorubiciną po 50 mg/m<sup>2</sup>, vinkristiną po 1,4 mg/m<sup>2</sup> (ne daugiau kaip 2 mg) pirmą dieną ir prednizoloną po 40 mg/m<sup>2</sup> per parą pirmą–penktą dienomis kas tris savaites, iš viso aštuoniais ciklais, arba MabThera po 375 mg/m<sup>2</sup> 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,  $\beta_2$ -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 pelių baltymų antikūnų (HAMA) nerasta, o ištyrus 356 pacientus HACA reakcija buvo teigiama 1,1% (keturių) pacientų.

#### 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/m<sup>2</sup>, 625 mg/m<sup>2</sup> ir 800 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozę, buvo palygintos su savybėmis į veną suleidus MabThera 375 mg/m<sup>2</sup> 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 71 %. Rituksimabo ekspozicija didėja proporcingai po oda suvartotai dozei nuo 375 mg/m<sup>2</sup> iki 800 mg/m<sup>2</sup> 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<sub>max</sub> 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 <sub>max</sub> rodiklio mediana (q2m) µg/ml	201	209
Numanomo C <sub>max</sub> rodiklio mediana (q3m) µg/ml	189	184

T<sub>max</sub> rodiklio mediana MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos vartojusių pacientų organizme buvo maždaug 3 dienos, lyginant su T<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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) µg/ml ir 236,82 (29,41) µg/ml bei atitinkamas geometrinių vidurkių santykis (C<sub>max, SC</sub>/C<sub>max, IV</sub>) buvo 0,941 (90 % PI: 0,872; 1,015).

#### Pasiskirstymas ir Eliminacija

BPP22333 ir BO22334 tyrimų metu nustatyti geometriniai C<sub>trough</sub> rodiklio vidurkiai ir geometriniai AUC<sub>τ</sub> rodiklio vidurkiai apibendrinami 8 lentelėje.

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

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

Atlikus populiacinę farmakokinetikos savybių analizę 403 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 nespecifinio klirenso ( $CL_1$ ), tikėtina nuo B ląstelių ar naviko išplitimo priklausomo pradinio specifinio klirenso ( $CL_2$ ) ir pasiskirstymo centrinėje terpėje tūrio ( $V_1$ ) rodikliai buvo, atitinkamai, 0,194 litro per parą, 0,535 litro per parą ir 4,37 litro per parą. Apskaičiuotoji galutinės pusinės eliminacijos laiko, vartojant MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos, mediana buvo 29,7 dienų (svyravo nuo 9,9 dienų iki 91,2 dienų). Analizės duomenų rinkinyje buvo 6 003 kiekybiškai įvertinami mėginiai iš 403 pacientų, kuriems rituksimabo buvo skiriama po oda ir (arba) į veną BP22333 tyrimo (3 736 mėginiai iš 277 pacientų) bei BO22334 tyrimo (2 267 mėginiai iš 126 pacientų) metu. Dvidešimt devyniuose (0,48 %) mėginiuose po dozės vartojimo (visi jie surinkti BP22333 tyrimo metu) vaistinio preparato koncentracija buvo mažesnė nei kiekybinio nustatymo riba. Nebuvo trūkstamų kovariantinių reikšmių, išskyrus pradinį B ląstelių kiekio nustatymą. Pradinis naviko dydžio įvertinimas buvo atliktas tik BO22334 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/m<sup>2</sup> 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  $\leq 1,70 \text{ m}^2$ ,  $1,70 \text{ m}^2 <$  vidutinis KPP  $< 1,90 \text{ m}^2$ , didelis KPP  $\geq 1,90 \text{ m}^2$ ). Atitinkami  $AUC\tau$  rodiklių santykiai buvo 1,66, 1,17 ir 1,32.

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

Antikūnų prieš rituksimą nustatyta tik 13 pacientų, ir jie nesukėlė jokio kliniškai reikšmingo klirenso (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 susidarantią 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)

L-histidinas

L-histidino hidrochloridas monohidratas

$\alpha,\alpha$ -trehalozė dihidratas

L-metioninas

Polisorbatas 80

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

30 mėnesių.

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). Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad 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 su 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. 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. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Jungtinė Karalystė

### **8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/98/067/003

### **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 1998 m. birželio mėn. 2 d.  
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2008 m. birželio mėn. 2 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://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 RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI 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

Genentech Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville, CA 95688  
JAV

Genentech, Inc.  
1 Antibody Way  
Oceanside, CA 92056 5802  
JAV

### Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-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 RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės 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**

Reumatoidinis artritas:

RTT turi užtikrinti, kad visi gydytojai, kurie, kaip tikimasi, skirs MabThera, būtų aprūpinti sekančia informacija:

- Informacija apie vaistinį preparatą
- Gydytojui skirta informacija
- Pacientui skirta informacija
- Paciento budrumo lapeliu

Gydytojui skirtoje informacijoje apie MabThera turi būti tokie pagrindiniai elementai:

- Infuziją reikia atlikti atidžiai prižiūrint tokioje patalpoje, kurioje yra visos gaivinimo priemonės neatidėliotinai pagalbai teikti.
- Prieš skiriant gydymą MabThera, reikia įvertinti ar nėra infekcijos, imuninės sistemos veiklos slopinimo, ar nevartojami arba anksčiau nebuvo vartojami vaistai, veikiantys imuninę sistemą, ar pacientas nebuvo neseniai paskiepytas arba nėra planuojamas skiepyti.
- MabThera gydymo metu ir po jo pacientus reikia reguliariai stebėti, ar nėra infekcijos, ypač PDL.
- Išsami informacija apie PDL riziką, savalaikio PDL diagnozės nustatymo ir atitinkamų priemonių diagnozuoti PDL svarba.
- Pacientus reikia informuoti apie infekciją ir PDL riziką, įskaitant simptomus, apie kuriuos jie turi žinoti ir kuriems pasireiškus, nedelsiant kreiptųsi į savo gydytoją.
- Prieš kiekvieną infuziją pacientams reikia duoti „Paciento budrumo lapelį“.

Pacientui skirtoje informacijoje apie MabThera turi būti tokie pagrindiniai elementai:

- Išsami informacija apie infekcines ligas ir PDL riziką.
- Informacija apie infekcinių ligų požymius ir simptomus, ypač PDL, kuriems pasireiškus, nedelsiant kreiptųsi į savo gydytoją.
- Pasidalinimo šia informacija su savo partneriu arba globėju svarba.
- Informacija apie „Paciento budrumo lapelį“.

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.
- Pespėjimas dėl infekcinių ligų ir PDL rizikos, įskaitant simptomus
- Pasireiškus simptomams reikia nedelsiant kreiptis į savo gydytoją.

Prieš išplatinant gydytojui skirtą informaciją, pacientui skirtą informaciją ir paciento budrumo lapelį reikia suderinti su nacionalinėmis vaistų tarnybomis.

Po oda leidžiama farmacinė forma:

Visiems MabThera po oda leidžiamos farmacinės formos skiriantiems sveikatos priežiūros specialistams bus pateikta Mokomoji medžiaga („Atmintinė veiksmai po veiksmo“ ir „Palyginamoji kortelė“), siekiant sumažinti vartojimo ne pagal registracijos sąlygas ir skyrimo būdo klaidų riziką.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Rinkodaros teisės turėtojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
Klinikinių tyrimų BO22334 ir BO25341 ataskaitų pateikimas, įskaitant ataskaitas apie ilgalaikio vartojimo saugumą, priklausomai nuo kūno paviršiaus ploto (kaip ekspozicijos kintamojo mato) ir lyties, kaip nurodyta toliau:	
Galutinė BO22334 (abiejų etapų) klinikinio tyrimo ataskaita	2018 m. III ketvirtis
Pirminė BO25341 <sup>b</sup> (abiejų dalių) klinikinio tyrimo ataskaita	2014 m. IV ketvirtis
Galutinė BO25341 (abiejų dalių) klinikinio tyrimo ataskaita	2018 m. IV ketvirtis
b Pateikti pranešimą apie 2-osios tyrimo dalies pagrindinės vertinamosios baigties analizę (ne prastesnio poveikio C <sub>trough</sub> rodikli) ir turimus saugumo bei imunogeniškumo duomenis iš abiejų tebevykstančio klinikinio tyrimo dalių.	
Pasiūlymo dėl imunogeniškumo tyrimų atlikimo, pakartotinai skiriant po oda leidžiamo rituksimabo pasireiškus ligos atkryčiui, pateikimas, kuris bus aptariamasis Mokslinio patarimo kontekste.	2014 m. IV ketvirtis

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ PAKUOTĖ**

#### **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 chloridas, natrio hidroksidas, vandenilio chloridas, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniam tirpalui

100 mg / 10 ml

2 flakonai po 10 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Praskiedus vartoti 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**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Jungtinė Karalystė

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS**

EU/1/98/067/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
FLAKONŲ ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

MabThera 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Rituksimabas

i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Praskiedus vartoti 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 PAKUOTĖ**

#### **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 chloridas, natrio hidroksidas, vandenilio chloridas, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniam tirpalui

500 mg / 50 ml

50 ml flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Praskiedus vartoti 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**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Jungtinė Karalystė

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS**

EU/1/98/067/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**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 vartoti 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**

## NE ONKOLOGINĖMIS LIGOMIS SERGANČIO PACIENTO BUDRUMO LAPELIO TEKSTAS

### **MabThera budrumo lapelis ne onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams**

#### **Kodėl Jums buvo duotas šis lapelis?**

Vartojant šio vaisto yra didesnė tikimybė susirgti infekcinėmis ligomis. Šiame lapelyje Jums pateikiama informacija nurodytais klausimais.

- 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 nurodyti Jūsų vardas ir pavardė, gydytojo vardas ir pavardė bei jo telefono numeris.

#### **Ką turite daryti su šiuo lapeliu?**

- Visada nešiokite su savimi šį lapelį (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 vartojimo. Tai reikalinga tam, kad šalutinių reiškinių gali pasireikšti praėjus keletui mėnesių po gydymo pabaigos.

#### **Kada turite nevertoti MabThera?**

Nevertokite MabThera, jeigu sergate aktyvia infekcine liga arba yra sunkių Jūsų imuninės sistemos sutrikimų.

Pasakykite gydytojui arba slaugytojai, jeigu vartojate ar anksčiau vartojote vaistų, kurie gali veikti Jūsų imuninę sistemą, įskaitant chemoterapiją.

### **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 požymiais gali būti:
  - Sumišimas, sutrikusi atmintis ar apsinkintas mąstymas
  - Sutrikusi koordinacija arba pakitusi eisena bei kalba
  - Susilpnėjusi vienos kūno pusės raumenų jėga ar raumenų silpnumas
  - Neryškus matymas ar sutrikęs regėjimas.

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš šių požymių, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Taip pat turite jiems pasakyti apie gydymąsi MabThera.

#### **Kur galėtumėte gauti daugiau informacijos?**

Daugiau informacijos pateikiama 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.

**Kokie yra prasidedančios infekcinės ligos požymiai?**

Stebėkite save dėl toliau išvardytų galimų infekcinės ligos požymių pasireiškimo:

- Karščiavimas ar nuolatinis kosulys
- Sumažėjęs kūno svoris
- Skausmo pasireiškimas be aiškaus susižalojimo
- Bendro negalavimo pojūtis ar vangumas.

**Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš šių požymių, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Taip pat turite jiems pasakyti apie gydymąsi MabThera.**

## **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)

L-histidinas

L-histidino hidrochloridas monohidratas

$\alpha, \alpha$ -trehalozė dihidratas

L-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**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Jungtinė Karalystė

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS**

EU/1/98/067/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

MabThera 1 400 mg tirpalas poodinei injekcijai

rituksimabas

s.c.

**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**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### MabThera 100 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 skiriamas 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 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.

MabThera gali būti vartojamas vienas arba kartu su kitais vaistais, kurie vadinami „chemoterapija“. Pacientams, kuriems baigtas pradinis gydymas ir jis buvo veiksmingas, MabThera gali būti vartojamas palaikomajam gydymui 2 metus.

##### 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 granulimatoze su poliangitu (anksčiau vadinta Wegener'io granulimatoze) arba mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams ligos remisijai sukelti, 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.

## **2. Kas žinotina prieš vartojant MabThera**

### **MabThera vartoti negalima, jeigu:**

- yra alergija rituksimabui, kitiems į rituksimabą panašiems 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, granulimatoze su poliangitu arba mikroskopiniu poliangitu.

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.

### **Jeigu sergate reumatoidiniu artritu, granulimatoze su poliangitu arba mikroskopiniu poliangitu, 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 pradėdant gydyti MabThera reikia palaukti, kol infekcija praeis. Taip pat pasakykite gydytojui, jei praeityje Jums buvo daug infekcijų arba sirgote sunkiomis infekcijomis;
- 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 jauniems asmenims.

### **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 išgytus 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 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.

MabThera vartojimo metu žindyti negalima. Taip pat negalima žindyti kūdikio 12 mėnesių nuo paskutiniosios MabThera dozės vartojimo. Taip reikia todėl, kad MabThera gali patekti į krūties pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nežinoma, ar MabThera veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti įrankius ar mechanizmus.

## **3. Kaip skiriamas MabThera**

### **Kaip skiriamas 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.

#### **b) Jeigu gydoma nuo lėtinės limfocitinės leukemijos**

Gydant MabThera kartu su chemoterapija, MabThera infuzijos daromos paskutinę dieną prieš pirmąjį ciklą, paskui pirmąją 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 granulomatozės su poliangitu arba mikroskopinio poliangito**

Gydymui skiriamos keturios atskiros MabThera infuzijos kas savaitę. Paprastai prieš pradėdami gydyti MabThera pacientams skiriamos kortikosteroidų injekcijos. Bet kuriuo metu Jūsų būklei gydyti gydytojas gali skirti per burną vartojamą kortikosteroidų.

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 dvi valandas po infuzijos gali pasireikšti karščiavimas, šaltkrėtis ir drebulys. Rečiau kai kuriems ligoniams gali atsirasti infuzijos vietos skausmas, odos pūslelių, niežulys, pykinimas, 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 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 pasireiškštų 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).

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 šalutiniai reiškiniai“.

Jeigu Jūs esate gydoma(s) nuo reumatoidinio artrito, šią informaciją Jūs taip pat rasite „Paciento budrumo lapelyje“, kurį Jums duos gydytojas. Svarbu yra saugoti šį budrumo lapelį ir parodyti jį partneriui ar globėjiui.

#### **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.**

### **Kiti šalutiniai reiškiniai**

#### **a) Jei gydoma nuo ne Hodžkino limfomos arba lėtinės limfocitinės leukemijos**

Labai dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- 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.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- 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 lietimą pojūtis;
- neramumo pojūtis, nemiga;
- ryškus veido ir kitų odos sričių paraudimas dėl kraujagyslių išsiplėtimo;
- svaigulys, nerimas;
- padidėjęs ašarų susidarymas, ašarų lataktų 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;
- bendras diskomfortas arba nesmagumo pojūtis, nuovargis, drebulys, į gripą panašūs požymiai;
- sutrikusi daugelio organų veikla.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100):

- 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 reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10 000):

- laikinai padidėjęs imunoglobulinas (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 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.

#### **b) Jei gydoma nuo reumatoidinio artrito**

Labai dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- 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.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- 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.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100):

- 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 reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10 000):

- 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.

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 gydoma nuo granulomatozės su poliangitu arba mikroskopinio poliangito**

Labai dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- 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.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- nevirškinimo pojūtis,
- vidurių užkietėjimas,
- odos bėrimas, įskaitant aknę arba spuogus,
- karščio pylimas arba odos paraudimas,
- nosies užgulimas,
- 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 reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10 000):

- 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.

Vartojant MabThera taip pat gali pakisti gydytojo paskirtų atlikti laboratorinių tyrimų rodikliai.

Jei MabThera vartojamas kartu su kitais vaistais, kai kurios šalutinius reiškiniai 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 „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C) išorinėje pakuotėje, 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 MabThera medžiaga yra rituksimabas. Flakone yra 100 mg rituksimabo (10 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra natrio citratas, polisorbitas 80, natrio chloridas, natrio hidroksidas, vandenilio chloridas ir injekcinis vanduo.

### **MabThera išvaizda ir kiekis pakuotėje**

MabThera yra skaidrus bespalvis tirpalas, tiekiamas kaip koncentratas infuziniam tirpalui. Pakuotėje yra 2 flakonai po 10 ml.

### **Rinkodaros teisės turėtojas**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Jungtinė Karalystė

### **Gamintojas**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639, Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche 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**

Roche (Hellas) A.E.

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**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**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

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### 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 skiriamas 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 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.

MabThera gali būti vartojamas vienas arba kartu su kitais vaistais, kurie vadinami „chemoterapija“. Pacientams, kuriems baigtas pradinis gydymas ir jis buvo veiksmingas, MabThera gali būti vartojamas palaikomajam gydymui 2 metus.

##### 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) Granulimotozė su poliangitu arba mikroskopinį poliangitą**

MabThera vartojamas granulimotoze su poliangitu (anksčiau vadinta Wegener'io granulimotoze) arba mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams ligos remisijai sukelti, vaisto vartojama kartu su kortikosteroidais. Granulimotozė 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.

## **2. Kas žinotina prieš vartojant MabThera**

### **MabThera vartoti negalima, jeigu:**

- yra alergija rituksimabui, kitiems į rituksimabą panašiems baltymams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto tirpalo 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, granulimotoze su poliangitu arba mikroskopiniu poliangitu.

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.

### **Jeigu sergate reumatoidiniu artritu, granulimotoze su poliangitu arba mikroskopiniu poliangitu, 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;
- 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 jauniems asmenims.

### **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 išgytus 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 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.

MabThera vartojimo metu žindyti negalima. Taip pat negalima žindyti kūdikio 12 mėnesių nuo paskutiniosios MabThera dozės vartojimo. Taip reikia todėl, kad MabThera gali patekti į krūties pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nežinoma, ar MabThera veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti įrankius ar mechanizmus.

## **3. Kaip skiriamas MabThera**

### **Kaip skiriamas 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.

#### **b) Jeigu gydoma nuo lėtinės limfocitinės leukemijos**

Gydant MabThera kartu su chemoterapija, MabThera infuzijos daromos paskutinę dieną prieš pirmąjį ciklą, paskui pirmąją 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 granulomatozės su poliangitu arba mikroskopinio poliangito**

Gydymui skiriamos keturios atskiros MabThera infuzijos kas savaitę. Paprastai prieš pradėdami gydyti MabThera pacientams skiriamos kortikosteroidų injekcijos. Bet kuriuo metu Jūsų būklei gydyti gydytojas gali skirti per burną vartojamą kortikosteroidų.

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 dvi valandas po infuzijos gali pasireikšti karščiavimas, šaltkrėtis ir drebulys. Rečiau kai kuriems ligoniams gali atsirasti infuzijos vietos skausmas, odos pūslelių, niežulys, pykinimas, nuovargis, galvos skausmas, pasunkėjęs kvėpavimas, liežuvio ar žiočių paburkimas, nosies niežulys ar sloga, vėmimas, karščio pylimas ar nereguliarus širdies plakimas, širdies priepuolis arba mažas trombocitų skaičius. Jeigu sergate širdies liga ar krūtinės angina, šios reakcijos gali pasunkėti. Jeigu 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 pasireiškų 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).

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 šalutiniai reiškiniai“.

Jeigu Jūs esate gydoma(s) nuo reumatoidinio artrito, šią informaciją Jūs taip pat rasite „Paciento budrumo lapelyje“, kurį Jums duos gydytojas. Svarbu saugoti šį budrumo lapelį ir parodyti jį partneriui ar globėjiui.

#### **Odos reakcijos**

Labai retai gali pasireikšti sunkios pūslinės odos būklės, kurios gali būti pavojingos gyvybei. Gali atsirasti odos ir gleivinės (pavyzdžiui, burnos ertmės, lyties organų ir akių vokų gleivinės) paraudimas,



dažnai susijęs su pūslių susidarymu, taip pat gali pasireikšti karščiavimas. **Jeigu Jums pasireikštų bet kurių iš nurodytų simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.**

### **Kiti šalutiniai reiškiniai**

#### **a) Jei gydoma nuo ne Hodžkino limfomos arba lėtinės limfocitinės leukemijos**

Labai dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- 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.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- 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 lietimą 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;
- bendras diskomfortas arba nesmagumo pojūtis, nuovargis, drebulys, į gripą panašūs požymiai;
- sutrikusi daugelio organų veikla.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100):

- 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 reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10 000):

- laikinai padidėjęs imunoglobulinas (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 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.

#### **b) Jei gydoma nuo reumatoidinio artrito**

Labai dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- 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.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- 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.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100):

- 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 reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10 000):

- 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.

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 gydoma nuo granulomatozės su poliangitu arba mikroskopinio poliangito**

Labai dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- 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.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- nevirškinimo pojūtis,
- vidurių užkietėjimas,
- odos bėrimas, įskaitant aknę arba spuogus,
- karščio pylimas arba odos paraudimas,
- nosies užgulimas,
- 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 reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10 000):

- 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.

Vartojant MabThera taip pat gali pakisti gydytojo paskirtų atlikti laboratorinių tyrimų rodikliai.

Jei MabThera vartojamas kartu su kitais vaistais, kai kurios šalutinius reiškiniai 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 „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikykite šaldytuve (2 °C–8 °C) išorinėje pakuotėje, 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 MabThera medžiaga yra rituksimabas. Flakone yra 500 mg rituksimabo (10 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra natrio citratas, polisorbitas 80, natrio chloridas, natrio hidroksidas, vandenilio chloridas ir injekcinis vanduo.

### **MabThera išvaizda ir kiekis pakuotėje**

MabThera yra skaidrus bespalvis tirpalas, tiekiamas kaip koncentratas infuziniam tirpalui. Pakuotėje yra 1 flakonas.

### **Rinkodaros teisės turėtojas**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Jungtinė Karalystė

### **Gamintojas**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639, Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche 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**

Roche (Hellas) A.E.

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**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**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

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://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 Jums skiriant MabThera
3. Kaip skiriamas 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 tirpalu poodinei injekcijai).

##### Kam MabThera vartojamas?

MabThera vartojamas Ne Hodžkino limfoma sergantiems suaugusiems pacientams gydyti.

- Tai limfinio audinio (limfinės sistemos dalies) liga, kuri pažeidžia B limfocitais vadinamas baltąsias kraujo ląsteles.

MabThera 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 Jums skiriant MabThera

##### MabThera vartoti negalima:

- 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.

### **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 jauniems asmenims.

### **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.

MabThera vartojimo metu žindyti negalima. Taip pat negalima žindyti kūdikio 12 mėnesių nuo paskutiniosios MabThera dozės vartojimo. Taip reikia todėl, kad MabThera gali patekti į krūties pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nežinoma, ar MabThera veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti įrankius ar mechanizmus.



### 3. Kaip skiriamas MabThera

#### **Kaip skiriamas 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.

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, 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).

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“.

## Kiti šalutinio poveikio reiškiniai

### Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- 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.

### Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- 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 lietimą 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.

### Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100):

- 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 reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10 000):**

- laikinai padidėjęs imunoglobulinas (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.

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 „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikykite išorinėje dėžutėje, kad preparatas 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), L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas,  $\alpha$ , $\alpha$ -trehalozė dihidratas, L-metioninas, polisorbato 80, injekcinis vanduo.

**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 plastiko disku.

Kiekviename flakone yra 1 400 mg/11,7 ml rituksimabo. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

**Rinkodaros teisės turėtojas**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Jungtinė Karalystė

**Gamintojas**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639, Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche 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**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.