

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MabThera 100 mg (10 mg/ml) koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Visi šķīdumi satur 10 mg/ml rituksimaba (*rituximab*).

Katrā vienreizējas lietošanas flakonā ir 100 mg rituksimaba.

Rituksimabs ir ar gēnu inženierijas palīdzību radīta himēriska peles/cilvēka monoklonāla antivielā, kas ir glikozēta imūnglobulīna veidā ar cilvēka IgG1 konstantiem posmiem un peles vieglās ķēdes un smagās ķēdes dažādām posmu sekvencēm. Antivielā tiek iegūta no zīdītāju (Ķīnas kāmjā olnīcu) šūnu suspensijas kultūras un attīrīta ar afinitātes hromatogrāfiju un jonu apmaiņu, ietverot specifiskas vīrusu inaktivācijas un atdalīšanas procedūras.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Ne-Hodžkina limfoma (NHL)

MabThera indicēts iepriekš neārstētu pacientu, kam ir III-IV stadijas folikulāra limfoma, ārstēšanai kombinācijā ar ķīmijterapiju.

MabThera balstterapija indicēta pacientiem ar recidivējošu/grūti ārstējamu folikulāru limfomu, kam vērojama atbildreakcija uz sākumterapiju ar ķīmijterapiju kopā ar MabThera vai bez tā.

MabThera monoterapija indicēta pacientu, kam ir III-IV stadijas pret ķīmijterapiju rezistentā folikulāra limfoma vai divi vai vairāki slimības recidīvi pēc ķīmijterapijas, ārstēšanai.

MabThera indicēts pacientu, kam ir CD20 pozitīva difūza lielo B šūnu ne-Hodžkina limfoma, ārstēšanai kombinācijā ar CHOP (ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns, prednizolons) ķīmijterapiju.

Hroniska limfocitāze (HLL)

MabThera kombinācijā ar ķīmijterapiju ir indicēts pacientu ar iepriekš neārstētu un recidivējošu/rezistentu hronisku limfocitāzi ārstēšanai. Ir pieejami tikai ierobežoti dati par efektivitāti un drošību pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar monoklonālām antivielām, to skaitā MabThera, vai pacientiem, kuriem bija rezistence pret iepriekšēju ārstēšanu ar MabThera kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā 5.1.

Reimatoīdais artrīts

MabThera kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts pieaugušu pacientu ar smagu aktīvu reimatoīdu artrītu ārstēšanai, kam bijusi neatbilstoša atbildreakcija uz citām slimību modificējošām pretreimatisma zālēm (SMPRZ), tostarp vienu vai vairākiem terapijas kursiem ar audzēja nekrozes faktora (ANF) inhibitoru, vai to nepanesamība.

4.2 Devas un lietošanas veids

MabThera infūzijas jāievada stingrā pieredzējuša ārsta uzraudzībā un telpā, kur nekavējoties pieejamas visas atdzīvināšanas iekārtas.

Devas

Ne- Hodžkina limfoma

Devas pielāgošana terapijas laikā

MabThera devas nav ieteicams samazināt. Lietojot MabThera kombinācijā ar ķīmijterapiju, jāsamazina ķīmijterapijas līdzekļu standartdevas.

Folikulāra ne-Hodžkina limfoma

Kombinēta terapija

Ieteicamā MabThera deva, lietojot kombinācijā ar ķīmijterapiju, pacientu ar iepriekš neārstētu vai recidivējošu/refraktāru folikulāru NHL sākotnējai ārstēšanai, ir 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma katrā ciklā, līdz pat 8 ciklus ilgi.

MabThera jāievada katra ķīmijterapijas cikla 1. dienā pēc ķīmijterapijas glikokortikoīdu sastāvdaļas intravenozas ievades, ja tas piemērojams.

Monoterapija/balstterapija

Ieteicamā MabThera deva balstterapijā pacientiem ar iepriekš neārstētu vai recidivējošu/refraktāru folikulāru NHL, kam radās atbildreakcija uz sākotnēju ārstēšanu ar ķīmijterapiju ar vai bez MabThera, ir: 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma ik pēc 3 mēnešiem līdz slimības progresēšanai vai maksimāli divus gadus.

Ieteicamā MabThera deva monoterapijā kā sākotnējo terapiju pieaugušiem pacientiem ar III-IV stadijas folikulāru limfomu, kas ir rezistenta pret ķīmijterapiju vai kam ir divi vai vairāki recidīvi pēc ķīmijterapijas, ir 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ievadot intravenozas infūzijas veidā vienreiz nedēļā četras nedēļas.

Atkārtotai ārstēšanai ar MabThera monoterapiju pacientiem, kam radās atbildreakcija uz iepriekšēju recidivējošas/rezistentas folikulāras NHL ārstēšanu ar MabThera monoterapiju, ieteicamā deva ir 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko lieto intravenozas infūzijas veidā vienu reizi nedēļā 4 nedēļas (skatīt apakšpunktu 5.1)

Difūza lielo B šūnu ne-Hodžkina limfoma

MabThera jālieto kombinācijā ar CHOP ķīmijterapiju. Ieteicamā deva ir 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ievadot katra ķīmijterapijas cikla pirmajā dienā astoņu ciklu terapijas kursā pēc CHOP glikokortikoīdu sastāvdaļas intravenozas infūzijas. MabThera drošība un efektivitāte kombinācijā ar citām ķīmijterapijas shēmām difūzas lielo B šūnu ne-Hodžkina limfomas gadījumā nav pierādīta.

Hroniska limfocitāze

Lai mazinātu audzēja līzes sindroma risku, pacientiem ar HLL 48 stundas pirms ārstēšanas sākuma ieteicama profilakse ar atbilstošu hidratāciju un līdzekļiem, kas samazina urīnskābes veidošanos. Pacientiem ar HLL, kuriem limfocītu skaits ir > 25 x 10⁹/l, neilgi pirms MabThera infūzijas ieteicams intravenozi ievadīt 100 mg prednizona vai prednizolona, lai mazinātu akūtu infūzijas reakciju un/vai citokīnu izdalīšanās sindroma rādītāju un smaguma pakāpi.

Iepriekš neārstētiem pacientiem ar recidivējošu/rezistentu slimību MabThera ieteicamā deva kombinācijā ar ķīmijterapiju ir 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma pirmā ārstēšanas cikla 0. dienā, pēc tam lietojot 500 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma katrā nākamā cikla pirmajā dienā kopā sešus ciklus. Ķīmijterapija jālieto pēc MabThera infūzijas.

Reimatoīdais artrīts

MabThera kurss sastāv no divām intravenozām infūzijām pa 1000 mg. Ieteicamā MabThera deva ir 1000 mg intravenozas infūzijas veidā, kam seko otra 1000 mg intravenoza infūzija pēc divām nedēļām.

Slimības aktivitāte regulāri jāuzrauga. Pieejami ierobežoti klīniski dati par turpmāku ārstēšanas kursu ar MabThera drošību un efektivitāti. Mazā, novērojamā grupā apmēram 600 pacienti ar ilgstošu slimības aktivitāti saņēma 2 – 5 atkārtotus ārstēšanas kursus 6 – 12 mēnešus pēc iepriekšējā kursa. (Skatīt apakšpunktus 4.8 un 5.1).

Cilvēka prethimēriskās antivielas (CPHA) dažiem pacientiem rodas pēc pirmā MabThera kursa (skatīt apakšpunktu 5.1). CPHA veidošanās var būt saistīta ar infūzijas reakcijas vai alerģiskas reakcijas pasliktināšanos pēc otrās infūzijas turpmākosursos. Bez tam, tika novērots viens gadījums ar CPHA, kad B šūnu skaits nemazinās pēc turpmāku ārstēšanas kursu saņemšanas. Tādēļ MabThera terapijas ieguvuma un riska attiecība rūpīgi jāapsver pirms turpmāku MabThera kursu nozīmēšanas. Ja nolemts lietot atkārtotu ārstēšanas kursu, to nedrīkst sākt ātrāk kā pēc 16 nedēļu pārtraukuma. Ārstēšanas laikā ar MabThera var turpināt papildterapiju ar glikokortikoidiem, salicilātiem, nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem vai pretsāpju līdzekļiem.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu 30 min pirms MabThera intravenozi jāsaņem 100 mg metilprednizolona, lai samazinātu akūtas infūzijas reakcijas ātrumu un smagumu (skatīt lietošanas veidu).

Pirmā infūzija katrā ārstēšanas kursā

Ieteicamais infūzijas sākuma ātrums ir 50 mg/h; pēc pirmajām 30 minūtēm un ik pēc 30 minūtēm to var palielināt par 50 mg/h līdz maksimālajam ātrumam – 400 mg/h.

Otrā infūzija katrā ārstēšanas kursā

Turpmākās MabThera infūzijas var sākt ar 100 mg/h ātrumu un ik pēc 30 minūtēm to palielinot par 100 mg/h līdz maksimālam ātrumam - 400 mg/h.

Īpašas pacientu grupas

Lietošana bērniem

Tā kā trūkst datu par drošību un efektivitāti, MabThera neiesaka lietot bērniem un pusaudžiem.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem (> 65 g. v.) nav nepieciešams pielāgot devu.

Lietošanas veids

Ja, ārstējot ne-Hodžkina limfomu vai hronisku limfocitāri leikēmiju, MabThera nelieto kombinācijā ar glikokortikosteroīdus saturošu ķīmijterapiju, jāapsver premedikācija ar glikokortikosteroīdiem.

Pirms katras MabThera infūzijas vienmēr jāveic premedikācija, kas ietver pretardzīvi un antihistamīnu līdzekli, piemēram, paracetamolu un difenhidramīnu.

Pirmā infūzija

Ieteicamais infūzijas sākuma ātrums ir 50 mg/h; pēc pirmajām 30 minūtēm to ik pēc 30 minūtēm var kāpināt par 50 mg/h, maksimāli līdz 400 mg/h.

Nākamās infūzijas

Nākamās MabThera devas var ievadīt ar sākotnējo infūzijas ātrumu 100 mg/h, ko ik pēc 30 minūtēm var palielināt par 100 mg/h, maksimāli līdz 400 mg/h.

Pagatavotais MabThera šķīdums jāievada intravenozas infūzijas veidā caur īpašu sistēmu. To nedrīkst ievadīt straujas intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā.

Rūpīgi jāuzrauga, vai pacientiem nesākas citokīnu atbrīvošanās sindroms (skatīt apakšpunktu 4.4). Pacientiem, kuriem rodas smagu reakciju izpausmes, īpaši smaga aizdusa, bronhu spazmas vai hipoksija, infūzija jāpārtrauc nekavējoties. Pacientiem ar ne-Hodžkina limfomu jāpārbauda, vai nav radies audzēja sabrukšanas sindroms, tai skaitā jāveic atbilstoši laboratoriski izmeklējumi un plaušu infiltrācijas vērtēšanai jāveic krūšu kurvja rentgenogrammu. Nevienam pacientam infūziju nedrīkst atsākt, līdz nav izzuduši visi simptomi un normalizējušies laboratoriskie raksturlielumi un krūšu kurvja rentgenoloģiskā aina. Šai laikā infūzijas sākotnējais ātrums nedrīkst būt lielāks par pusi no iepriekšējā ātruma. Ja tādas pašas smagas blakusparādības rodas otrreiz, katrā konkrētā gadījumā nopietni jāapsver lēmums par ārstēšanas pārtraukšanu.

Vieglas vai vidēji smagas ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.8) parasti mazinās, mazinot infūzijas ātrumu. Simptomiem uzlabojoties, infūzijas ātrumu var palielināt.

4.3 Kontrindikācijas

Kontrindikācijas ne-Hodžkina limfomas un hroniskas limfoleikozes gadījumā

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām, vai pret peles olbaltumiem.

Aktīvas, smagas infekcijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Kontrindikācijas reimatoīdā artrīta gadījumā

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām, vai pret peles olbaltumiem.

Aktīva, smaga infekcija (skatīt apakšpunktu 4.4).

Smaga sirds mazspēja (IV grupa pēc Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA) klasifikācijas) vai smaga, neārstēta sirds slimība.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija

MabThera lietošana var būt saistīta ar palielinātu progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) risku. Pacienti jākontrolē ar noteiktiem starplaikiem, lai konstatētu, vai nerodas jauni vai nepastiprinās esošie neiroloģiskie simptomi vai pazīmes, kas var liecināt par PML. Ja ir aizdomas par PML, turpmāka lietošana jāpārtrauc, kamēr tiek izslēgta PML iespēja. Ārstam jāizmeklē pacients, lai noskaidrotu, vai simptomi liecina par neiroloģiskiem traucējumiem, un, ja tā ir, tad jānoskaidro, vai šie simptomi var liecināt par PML. Jāapsver neirologa konsultācijas nepieciešamību, ja tas ir klīniski indicēts.

Ja pastāv jebkādas šaubas, jāapsver turpmāku izmeklējumu, arī MR skenēšanas, vēlams arī kontrastvielu, CSŠ pārbaudes uz JC vīrusu DNS un atkārtotu neiroloģisku pārbaudi nepieciešamība.

Ārstam jābūt īpaši modram par simptomiem, kas liecina par PML, ko pacients var nepamanīt (piemēram, kognitīvi, neiroloģiski vai psihiski simptomi). Pacientam jāiesaka informēt savu partneri vai aprūpētājus par viņa ārstēšanu, jo viņi var pamanīt simptomus, ko pacients neapzinās.

Ja pacientam rodas PML, MabThera lietošana jāpārtrauc uz visiem laikiem.

Novērota turpmāka imūnās sistēmas darbības atjaunošanās pacientiem ar imūnnomākumu un PML, stabilizēšanās vai labāks iznākums. Joprojām nav zināms, vai agrīna PML atklāšana un MabThera lietošanas pārtraukšana var radīt līdzīgu stabilizēšanos vai labāku iznākumu.

Ne-Hodžkina limfoma un hroniska limfoleikoze

Pacientus ar lielu audzēja masu vai lielu cirkulējošo ļaundabīgo šūnu skaitu ($\geq 25 \times 10^9/l$), piemēram, pacientus ar HLL, kuriem varētu būt paaugstināts īpaši smaga citokīnu atbrīvošanās sindroma risks, drīkst ārstēt tikai ar īpašu piesardzību. Šos pacientus pirmās infūzijas laikā ļoti rūpīgi jānovēro. Šiem pacientiem jāapsver pirmās infūzijas ātruma mazināšana vai devas sadalīšana uz divām dienām pirmajā ciklā un jebkurā turpmākā ciklā, ja limfocītu skaits joprojām ir $> 25 \times 10^9/l$.

Smagu citokīnu atbrīvošanās sindromu raksturo stipra aizdusa, bieži ar bronhu spazmām un hipoksiju, kā arī drudzis, drebuļi, nātrene un angioneirotiskā tūska. Šis sindroms var būt saistīts ar dažām **audzēja sabrukšanas sindroma** pazīmēm, piemēram, hiperurikēmiju, hiperkaliēmiju, hipokalciēmiju, hiperfosfatēmiju, akūtu nieru mazspēju, paaugstinātu laktātdehidrogenāzes (LDH) līmeni, kā arī akūtu elpošanas mazspēju un nāvi. Akūta elpošanas mazspēja var būt saistīta ar plaušu intersticiālu infiltrāciju un tūsku, kas redzama krūškurvja rentgenogrammā. Sindroms bieži parādās vienu vai divas stundas pēc pirmās infūzijas sākuma. Pacientiem ar plaušu mazspēju anamnēzē, kā arī pacientiem ar audzēja infiltrāciju plaušās var būt lielāks slikta iznākuma risks, un šie pacienti jāārstē īpaši piesardzīgi. Attīstoties izteiktam citokīnu atbrīvošanās sindromam, infūzija nekavējoties jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.2) un pacientam jāsaņem agresīva simptomātiska ārstēšana. Tā kā pēc sākotnējas klīnisko simptomu uzlabošanās var būt pasliktināšanās, šie pacienti uzmanīgi jānovēro līdz audzēja sabrukšanas sindroma un plaušu infiltrācijas izzušanai vai to izslēgšanai. Turpmāka šo pacientu ārstēšana pēc pilnīgas pazīmju un simptomu izzušanas reti izraisījusi atkārtotu smagu citokīnu atbrīvošanās sindromu.

Ar infūziju saistītas blakusparādības, tostarp citokīnu atbrīvošanās sindroms (skatīt apakšpunktu 4.8), ko pavada hipotensija un bronhu spazmas, novērotas 10 % ar MabThera ārstēto pacientu. Šie simptomi parasti ir pārejoši, pārtraucot MabThera infūziju un ievadot pretvīrusa līdzekli, prethistamīna līdzekli un, ja nepieciešams, pievadot skābekli, intravenozi ievadot fizioloģisko šķīdumu vai bronhodilatatoru, kā arī glikokortikoidus. Nopietnās reakcijas lūdzu skatīt citokīnu atbrīvošanās sindroma aprakstā iepriekš.

Pēc olbaltumu intravenozas ievadīšanas pacientiem novērotas anafilaktiskas un citas paaugstinātas jutības reakcijas. Pretstatā citokīnu atbrīvošanās sindromam, istās paaugstinātas jutības reakcijas parasti rodas dažu minūšu laikā pēc infūzijas sākuma. MabThera ievadīšanas laikā jābūt pieejamiem līdzekļiem alerģiskas reakcijas ārstēšanai, piemēram, epinefrīnam (adrenālīnam), prethistamīna līdzekļiem un glikokortikoidiem. Anafilakses klīniskās izpausmes var līdzināties citokīnu atbrīvošanās sindroma klīniskām izpausmēm (skatīt iepriekš). Ar paaugstinātu jutību saistītas reakcijas novērotas retāk nekā reakcijas, kas attiecināmas uz citokīnu atbrīvošanos.

Tā kā MabThera infūzijas laikā iespējama hipotensija, jāapsver nepieciešamība 12 stundas pirms MabThera infūzijas pārtraukt antihipertensīvo preparātu lietošanu.

Ar MabThera ārstētiem pacientiem novērota stenokardija, sirds darbības ritma traucējumi, piemēram, priekškambaru plandīšanās un mirgošana, sirds mazspēja un miokarda infarkts. Tādēļ pacienti, kam anamnēzē ir sirds slimība un/vai kam veic kardiotoksisku ķīmijterapiju, ir rūpīgi jānovēro.

Lai gan MabThera, ordinējot monoterapijā, nepiemīt mielosupresīva darbība, apsverot tādu pacientu ārstēšanu, kam neitrofilo leikocītu skaits ir $< 1,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits $< 75 \times 10^9/l$, jābūt uzmanīgiem, jo klīniskā pieredze šādu pacientu ārstēšanā ir ierobežota. MabThera bez toksiskas ietekmes uz kaulu smadzenēm lietots 21 pacientam, kam veikta autologa kaulu smadzeņu transplantācija, kā arī citu riska grupu pacientiem ar iespējami pavājinātu kaulu smadzeņu darbību.

Monoterapijas laikā ar MabThera jāapsver regulāru asins analīžu veikšanas, tostarp trombocītu skaita noteikšanas, nepieciešamība. Lietojot MabThera kombinācijā ar CHOP vai CVP (ciklofosfamīds,

vinkristīns un prednizons) ķīmijterapijas shēmu, regulāri jāveic pilna asins analīze saskaņā ar parasto medicīnisko praksi.

MabThera terapijas laikā var rasties nopietnas infekcijas, tai skaitā ar letālu iznākumu (skatīt apakšpunktu 4.8). MabThera nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvām, smagām infekcijām (piem., tuberkulozi, sepsi un oportūnistiskām infekcijām, skatīt apakšpunktu 4.3). Ārstiem jāievēro piesardzība, apsverot MabThera lietošanu pacientiem ar recidivējošām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai blakus slimībām, kas var vēl vairāk predisponēt pacientus nopietnu infekciju attīstībai (skatīt apakšpunktu 4.8).

Pacientiem, kuriem ievadīts MabThera, ziņots par B hepatīta reaktivāciju, tai skaitā zibensveida hepatītu ar letālu galarezultātu. Vairums šo personu saņēma arī citotoksisku ķīmijterapiju. Ierobežota informācija no viena pētījuma pacientiem ar recidivējošu/rezistentu HLL, iespējams liecina, ka ārstēšana ar MabThera var pasliktināt arī primāra B hepatīta iznākumu. Pacientiem ar augstu risku pirms ārstēšanas ar MabThera sākšanas jāapsver B hepatīta vīrusa (BHV) skrīninga nepieciešamība. B hepatīta vīrusa nēsātājiem un pacientiem ar B hepatītu anamnēzē stingri jākontrolē aktīvas BHV infekcijas klīniskās un laboratoriskās pazīmes MabThera terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc tās beigšanas.

Pēc reģistrācijas laikā ziņots par ļoti retiem progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem, lietojot MabThera NHL un HLL pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.8). Lielākā daļā pacientu saņēma rituksimabu kombinācijā ar ķīmijterapiju vai asinsrades cilmšūnu transplantācijas ietvaros.

Nav pētīta imunizācijas ar dzīvju vīrusu vakcīnām drošība pēc MabThera terapijas pacientiem ar NHL un HLL, un vakcinācija ar dzīvju vīrusu vakcīnām nav ieteicama. Ar MabThera ārstēti pacienti var saņemt inaktīvātas vakcīnas. Tomēr, lietojot inaktīvātas vakcīnas, atbildreakcija var būt mazāka. Nerandomizētā pētījumā pacientiem ar atkārtotu zemas pakāpes NHL, kas saņēma MabThera monoterapiju, salīdzinot ar veselīgiem neārstētiem kontroles grupas cilvēkiem, bija mazāka atbildes reakcija pret vakcinēšanu ar stingumkrampju antigēnu (16%, salīdzinot ar 81%) un *Keyhole Limpet* hemociānīna (KLH) neoantigēnu (4%, salīdzinot ar 69%), vērtējot antivielu titra palielināšanos vairāk par 2 reizēm). Ņemot vērā abu slimību līdzību, uzskata, ka pacientiem ar HLL ir līdzīgi rezultāti, taču tas nav pētīts klīniskos pētījumos.

Vidējie pirmsārstēšanas antivielu titri pret antigēnu grupu (*Streptococcus pneumoniae*, A gripa, cūciņas, masaliņas, vējbakas) saglabājās vismaz 6 mēnešus pēc ārstēšanas ar MabThera.

Reimatoīdais artrīts

Reakcijas uz infūziju

MabThera lietošana ir saistīta ar reakcijām uz infūziju, kas var būt citokīnu un/vai citu ķīmisku mediatoru atbrīvošanās dēļ. Premedikācija ar intravenozi ievadāmiem glikokortikoidiem nozīmīgi mazina šo gadījumu biežumu un smagumu (skatīt apakšpunktu 4.8).

Lielākā daļā ar infūziju saistītu parādību bija viegli vai vidēji smagi. Pēc turpmākajām infūzijām pacientu daļa ar traucējumiem samazinājās. Reakcijas, par kurām ziņots, parasti bija atgriezeniskas, samazinot MabThera infūzijas ātrumu vai to pārtraucot un lietojot pretzdudža, prethistamīna līdzekļus un dažkārt skābekli, fizioloģisko sāls šķīdumu vai bronhodilatatorus un glikokortikoidus intravenozi, ja nepieciešams. Lielākā daļā gadījumu infūziju ievadīšanu var atsākt par 50 % samazinot ievadīšanas ātrumu (piemēram, no 100 mg/h līdz 50 mg/h), ja simptomi ir pilnīgi izzuduši.

Ziņots par anafilaktiskām un citām paaugstinātas jutības reakcijām pacientiem pēc intravenozas olbaltumu, tostarp MabThera, ievadīšanas. Zālēm paaugstinātas jutības reakciju ārstēšanai, piemēram, epinefrīnam (adrenālīnam), prethistamīna līdzekļiem un glikokortikoidiem, jābūt pieejamiem tūlītējai lietošanai alerģiskas reakcijas gadījumā MabThera ievadīšanas laikā. CPHA var būt saistīts ar reakcijas uz infūziju pasliktināšanos vai alerģiskām reakcijām pēc otrās infūzijas turpmākos kursos (skatīt apakšpunktu 5.1).

Klīniskos pētījumos 10/990 (1 %) pacientu ar reimatoīdo artrītu, kas saņēma pirmo MabThera jebkādas devas infūziju, bija nopietna reakcija infūzijas laikā (skatīt apakšpunktu 4.8).

Nav datu par MabThera drošību pacientiem ar vidēji smagu sirds mazspēju (III grupa pēc NYHA klasifikācijas) vai smagu, neārstētu kardiovaskulāru slimību. Pacientiem, kas ārstēti ar MabThera, novērota agrāk bijušu išēmisku kardiālu stāvokļu kļūšana par simptomātiskiem, piemēram, stenokardija, kā arī priekškambaru mirdzēšana un plandīšanās. Tādēļ pacientiem ar zināmiem sirds traucējumiem anamnēzē pirms ārstēšanas ar MabThera jāņem vērā kardiovaskulāru komplikāciju risks pēc infūzijas reakcijas, un pacienti rūpīgi jānovēro zāļu ievadīšanas laikā. Tā kā MabThera infūzijas laikā var būt hipotensija, jāapsver antihipertensīvu zāļu lietošanas pārtraukšanas nepieciešamība 12 stundas pirms MabThera infūzijas.

Infekcijas

MabThera terapijas laikā var rasties nopietnas infekcijas, arī letālas (skatīt apakšpunktu 4.8). MabThera nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu smagu infekciju (piemēram, tuberkuloze, sepse un oportūnistiskas infekcijas; skatīt apakšpunktu 4.3) vai pacientiem ar smagi imūnsistēmas traucējumiem (piemēram, hipogammaglobulinēmijas gadījumā vai ja CD4 vai CD8 līmenis ir ļoti zems). Ārstam jāievēro piesardzība, lemjot par MabThera lietošanu pacientiem ar atkārtotām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai pamatslimībām, kas turpmāk var predisponēt pacientus nopietnām infekcijām (skatīt apakšpunktu 4.8).

Pacientus, kas ziņo par infekcijas pazīmēm un simptomiem pēc MabThera terapijas, nekavējoties jāizmeklē un atbilstoši jāārstē. Pirms turpmāku MabThera ārstēšanas kursu sākšanas pacientus atkārtoti jāizmeklē, vai nav kāds iespējams infekcijas risks.

Ziņots par ļoti retiem progresējošas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) gadījumiem pēc MabThera lietošanas reimatoīdā artrīta un autoimūnu slimību, arī sistēmas sarkanās vilkēdes (SSV) un vaskulīta gadījumā. Šie gadījumi ietvēra pacientus ar daudziem PML riska faktoriem, arī blakusslimību un ilgstošu imūnsupresīvu terapiju vai ķīmijterapiju.

Pacientiem ar ne-Hodžkina limfomu, kas lieto rituksimabu kopā ar citotoksisku ķīmijterapiju, ļoti retos gadījumos ziņots par B hepatīta reaktivāciju (skatīt ne-Hodžkina limfoma).

Imunizācija

Pirms terapijas ar MabThera ārstiem jāpārskata pacienta vakcinācijas statusu un jāievēro pastāvošās imunizācijas vadlīnijas. Vakcinēšanu jāpabeidz vismaz 4 nedēļas pirms MabThera pirmās lietošanas reizes.

Nav pētīts imunizācijas ar dzīvu vīrusu vakcīnu drošums pēc MabThera terapijas. Tādēļ nav ieteicama vakcinēšana ar dzīvu vīrusu vakcīnām, kamēr lieto MabThera vai kamēr ir maz perifēro B šūnu.

Pacientus, kas tiek ārstēti ar MabThera, var vakcinēt ar inaktivētām vakcīnām. Tomēr atbildes reakcija pret inaktivētām vakcīnām var būt vājāka. Randomizētā pētījumā pacientiem ar RA, ko ārstēja ar MabThera un metotreksātu, bija līdzīga atbildes reakcija pret stingumkrampju antigēnu (39%, salīdzinot ar 42%), vājāka atbilde pret pneimokoku polisaharīdu vakcīnu (43%, salīdzinot ar 82% vismaz 2 pneimokoku antivielas serotipiem) un KLH neoantigēnu (47%, salīdzinot ar 93%), ievadot 6 mēnešus pēc MabThera, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma tikai metotreksātu. Ja nepieciešama vakcinēšana ar inaktivētu vakcīnu MabThera terapijas laikā, to jāveic vismaz 4 nedēļas pirms nākamā MabThera kursa sākšanas.

MabThera atkārtotas lietošanas viena gada laikā pieredzes apkopojums liecina, ka pacientu īpatsvars ar pozitīvu antivielu titru pret *S. pneumoniae*, gripu, cūciņām, masaliņām, vējbakām un stingumkrampju anatoksīnu kopumā bija līdzīgs sākotnējam īpatsvaram.

Vienlaicīga/turpmāka citu SMPRZ lietošana

Nav ieteicama MabThera un citu devas un indikācijas nespecifisku pretreimatisma terapiju vienlaicīgas lietošana.

Ir maz klīnisko pētījumu datu, lai pilnībā novērtētu citu SMPRZ (arī ANF inhibitoru un citu bioloģisku līdzekļu) secīgu lietošanu pēc MabThera (skatīt apakšpunktu 4.5). Pieejamie dati liecina, ka klīniski nozīmīgas infekcijas biežums nemainās, ja šāda ārstēšana tiek lietota pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar MabThera, lai gan stingri jānovēro, vai pacientiem nerodas infekcijas pazīmes, ja pēc MabThera terapijas tiek lietoti bioloģiski līdzekļi un/vai SMPRZ.

Ļaundabīgas slimības

Imūnmodulējošas zāles var palielināt ļaundabīgu slimību rašanās risku. Pamatojoties uz ierobežotu pieredzi par MabThera lietošanu pacientiem ar reimatoīdo artrītu (skatīt apakšpunktu 4.8), šai laikā nevar izslēgt iespējamu norobežotu audzēju attīstības risku, lai gan pašreizējie dati neliecina par jebkādu paaugstinātu risku.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pašreiz pieejami ierobežoti dati par iespējamu zāļu mijiedarbību ar MabThera.

Pacientiem ar HLL vienlaicīga MabThera lietošana neietekmēja fludarabīna vai ciklofosfamīda farmakokinētiku. Bez tam nav atklāta skaidra fludarabīna un ciklofosfamīda ietekme uz rituksimaba farmakokinētiku.

Vienlaicīga lietošana ar metotreksātu neietekmē MabThera farmakokinētiku pacientiem ar reimatoīdo artrītu.

Pacientiem ar cilvēka pretpeļu antivielu vai cilvēka antihimērisko antivielu (CPPA/CPHA) titriem var rasties alerģiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas, ārstējot ar citām diagnostiskām vai terapeitiskām monoklonālām antivielām.

Neliela pacientu grupa ar reimatoīdo artrītu, 280 pacienti, saņēma turpmāku terapiju ar citām SMPRZ no kuriem 185 saņēma bioloģiskas SMPRZ pēc MabThera lietošanas. Šiem pacientiem klīniski nozīmīgas infekcijas biežums MabThera lietošanas laikā bija tikai 6,99 uz 100 pacientgadiem, salīdzinot ar 5,49 uz 100 pacientgadiem pēc ārstēšanas ar bioloģiskām SMPRZ.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Zināms, ka IgG šķērso placentāro barjeru.

B šūnu līmenis cilvēka jaundzimušajiem pēc MabThera iedarbības uz mātes organismu klīniskos pētījumos nav pētīts. Pētījumos, kuros būtu piedalījušās grūtnieces, nav iegūti pietiekami un labi kontrolēti dati, taču ziņots par pārejošu B šūnu skaita mazināšanos un limfocitopēniju dažiem zīdaiņiem, uz kuru mātēm grūtniecības laikā iedarbojies rituksimabs. Šī iemesla dēļ grūtnieces nedrīkst lietot MabThera, ja iespējamais ieguvums neatsver iespējamo risku.

Tā kā pacientiem ar samazinātu B šūnu skaitu rituksimabs ilgstoši atrodas organismā, reproduktīvā vecuma sievietēm MabThera terapijas laikā un 12 mēnešus pēc ārstēšanas jālieto efektīvi pretapaugļošanās līdzekļi.

Attīstības toksicitātes pētījumi, kas veikti ar *Macaca* sugas pērtiķiem, neatklāja pierādījumus par toksisku ietekmi uz embriju dzemdē. Jaundzimušiem dzīvniekiem, kuri bija pakļauti MabThera ietekmei, bija B šūnu skaita samazināšanās postnatālā fāzē.

Zīdīšana

Nav zināms, vai rituksimabs nokļūst mātes pienā. Tomēr ņemot vērā, ka cilvēkiem mātes IgG nokļūst mātes pienā, un tika atklāts, ka rituksimabs nonāk pērtiķu mātišu pienā, sievietes nedrīkst zīdīt bērnu ārstēšanās laikā ar MabThera un 12 mēnešus pēc MabThera terapijas.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu MabThera ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, lai gan līdz šim novērotā farmakoloģiskā darbība un blakusparādības neliecina par šādas iedarbības iespējamību.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Pieredze ne-Hodžkina limfomas un hroniskas limfoleikozes ārstēšanā

Vispārējie dati par MabThera drošuma īpašībām ne-Hodžkina limfomas un hroniskas limfoleikozes gadījumā pamatoti ar datiem par pacientiem klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā. Šie pacienti saņēmuši MabThera monoterapiju (kā indukcijas terapiju vai balstterapiju pēc indukcijas terapijas) vai kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Pacientiem, kuriem ievadīts MabThera, visbiežāk radusies nevēlamā blakusparādība (NBP) bija ar infūzijām saistītas reakcijas, kas radās vairumam pacientu pirmās infūzijas laikā. Ar infūziju saistītu simptomu rašanās biežums ievērojami mazinās nākamo infūziju laikā un pēc astotās MabThera devas ir mazāks par 1 %.

Infekcija (galvenokārt bakteriāla vai vīrusu) klīniskos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar NHL, radās aptuveni 30-55 % pacientu un klīniskos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar HLL, radās aptuveni 30-50 % pacientu.

Biežāk ziņotās vai novērotās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija:

- ar infūziju saistītas reakcijas (tai skaitā citokīnu izdalīšanās sindroms, audzēja sabrukšanas sindroms), skatīt apakšpunktu 4.4.;
- infekcijas, skatīt apakšpunktu 4.4.;
- blakusparādības sirds un asinsvadu sistēmā, skatīt apakšpunktu 4.4.

Citas ziņotās nopietnās NBP bija B hepatīta reaktivizēšanās un PML (skatīt apakšpunktu 4.4).

NBP, par kurām ziņots lietojot MabThera monoterapijā vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, biežums apkopots turpmāk minētās tabulās. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$). NBP, kas atklātas tikai pēcreģistrācijas uzraudzības laikā un kurām nebija iespējams noteikt rašanās biežumu, norādīts kā "nezināmi".

1. tabula. NBP, par kurām ziņots klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas uzraudzības laikā pacientiem ar NHL un HLL, kas saņēmuši MabThera monoterapijā/balstterapijā vai kombinācijā ar ķīmijterapiju

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nezināmi
Infekcijas un infestācijas	bakteriālas infekcijas, vīrusinfekcijas, +bronhīts	sepsis, +pneimonija, +febrila infekcija, +herpes zoster, +elpceļu infekcija, sēnīšu infekcijas, nezināmas etioloģijas infekcijas, +akūts bronhīts, +sinusīts, B hepatīts ¹		nopietna vīrusinfekcija ²

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nezināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	neitropēnija, leukopēnija, +febrila neitropēnija, +trombocitopēnija	anēmija, +pancitopēnija, +granulocitopēnija	koagulācijas traucējumi, aplastiska anēmija, hemolītiska anēmija, limfadenopātija	vēlīna neitropēnija ³ , pārejoša IgM līmeņa paaugstināšanās serumā ³
Imūnās sistēmas traucējumi	ar infūziju saistītas reakcijas, angioneirotiska tūska	paaugstināta jutība		audzēja sabrukšanas sindroms ⁴ , citokīnu izdalīšanās sindroms ⁴ , seruma slimība, anafilakse
Vielmaiņas un uztures traucējumi		hiperglikēmija, ķermeņa masas samazināšanās, perifēriska tūska, sejas tūska, ZBLH līmeņa paaugstināšanās, hipokalciēmija		
Psihiskie traucējumi			depresija, nervozitāte	
Nervu sistēmas traucējumi		parestēzija, pavājināta jušana, uzbudinājums, bezmiegs, vazodilatācija, reibonis, trauksme	garšas sajūtas pārmaiņas	kraniāla neiropātija, perifēra neiropātija, sejas nerva paralīze ⁵ , citu sajūtu zudums ⁵
Acu bojājumi		asaru izdalīšanās traucējumi, konjunktivīts		smags redzes zudums ⁵
Ausu un labirinta bojājumi		troksnis ausīs, ausu sāpes		dzirdes zudums ⁵
Sirds funkcijas traucējumi		+miokarda infarkts ^{4 un 6} , aritmija, +priekškambaru mirdzēšana, tahikardija, +sirdsdarbības traucējumi	+kreisā kambara mazspēja, +supraventrikulāra tahikardija, +kambaru tahikardija, +stenokardija, +miokarda išēmija, bradikardija	sirds mazspēja ^{4un6} , smagas kardiālas komplikācijas ^{4un6}
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipertensija, ortostatiska hipotensija, hipotensija		vaskulīts (galvenokārt ādā), leukocitoklastisks vaskulīts

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nezināmi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		bronhu spazmas ⁴ , respiratora slimība, sāpes krūtīs, aizdusa, klepus pastiprināšanās, iesnas	astma, obliterējošs bronhiolīts, plaušu slimība, hipoksija	elpošanas nepietiekamība ⁴ , infiltrāti plaušās, intersticiāls pneimonīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	slikta dūša	vemšana, caureja, sāpes vēderā, rīšanas traucējumi, stomatīts, aizcietējums, dispepsija, anoreksija, kairināta rīkle	vēdera palielināšanās	perforācija kuņģa un zarnu traktā ⁷
Ādas un zemādas audu bojājumi	nieze, izsitumi, ⁺ alopēcija	nātrene, svīšana, svīšana naktī, ⁺ ādas slimība		smagas bullozas ādas reakcijas, toksiska epidermālā nekrolīze ⁷
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		paaugstināts tonuss, mialģija, artralģija, muguras sāpes, kakla sāpes, sāpes		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				nieru mazspēja ⁴
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	drudzis, drebuļi, astēnija, galvassāpes	audzēja sāpes, pietūkums, savārgums, saaukstēšanās sindroms, ⁺ nespēks, ⁺ drebuļi, ⁺ daudzu orgānu mazspēja ⁴	sāpes infūzijas vietā	
Izmeklējumi	pazemināts IgG līmenis			

Katra traucējuma biežums pamatojās uz jebkādas pakāpes reakcijām (no vieglas līdz smagai), izņemot traucējumu, kas atzīmēti ar "+", kuru biežums pamatojās tikai uz smagām (≥ 3 . pakāpi pēc NCI vispārējiem toksicitātes kritērijiem) reakcijām. Norādīts tikai pētījumos novērotais lielākais biežuma rādītājs

¹ – ietver reaktivāciju un primāru infekciju; biežums balstās uz R-FC shēmu recidivējošas/ rezistentas HLL gadījumā

² – skatīt arī apakšpunktu Infekcija zemāk

³ – skatīt arī apakšpunktu Hematoloģiskas blakusparādības zemāk

⁴ – skatīt arī apakšpunktu Ar infūziju saistītas reakcijas zemāk. Retos gadījumos ziņots par letālu galarezultātu

⁵ – kraniālas neiropātijas izpausmes un simptomi. Radušies dažādā laikā, pat vairākus mēnešus pēc MabThera terapijas pabeigšanas

⁶ – radušās galvenokārt pacientiem, kuriem jau pirms terapijas bijušas sirds slimības un/vai kardiotoksiska ķīmijterapija, un galvenokārt bija saistītas ar ar infūzijām saistītām reakcijām

⁷ – ietver letālus gadījumus

Par turpmāk minētiem traucējumiem tika ziņots kā par blakusparādībām klīnisko pētījumu laikā, tomēr MabThera grupās tika ziņots par līdzīgu vai mazāku biežumu, salīdzinot ar kontrolgrupām: hemotoksicitāte, neitropēniska infekcija, urīnceļu infekcija, jušanas traucējumi, pireksija.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Par izpausmēm un simptomiem, kas liecina par ar infūziju saistītām reakcijām, ziņots vairāk nekā 50 % pacientu, kas piedalījās klīniskos pētījumos, un tie galvenokārt radās pirmās infūzijas laikā, parasti pirmajā stundā vai pirmajās divās stundās. Šie simptomi bija galvenokārt drudzis, drebuļi un trīsas. Citi simptomi bija pietvīkums, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmas, vemšana, slikta dūša, nātrene/izsitumi, nespēks, galvassāpes, rīkles kairinājums, rinīts, nieze, sāpes, tahikardija, hipertensija, hipotensija, aizdusa, dispepsija, astēnija un audzēja sabrukšanas sindroms. Smagas ar infūziju saistītās reakcijas (piemēram, bronhu spazmas, hipotensija) radās līdz 12 % gadījumu. Dažos gadījumos ziņots arī par papildu reakcijām – miokarda infarktu, priekškambaru plandīšanos un plaušu tūsku un akūtu atgriezenisku trombocitopēniju. Mazāk bieži vai ar nezināmu biežumu radās jau pirms tam esošu slimību, piemēram, stenokardijas vai sirds mazspējas, paasinājums vai smagas kardiālas komplikācijas (sirds mazspēja, miokarda infarkts, priekškambaru plandīšanās), plaušu tūska, daudzu orgānu mazspēja, audzēja sabrukšanas sindroms, citokīnu izdalīšanās sindroms, nieru mazspēja un elpošanas nepietiekamība. Ar infūziju saistītu simptomu biežums būtiski mazinājās nākamo infūziju laikā, un astotajā MabThera (uzturošajā) terapijas ciklā tie rodas <1% pacientu.

Infekcijas

MabThera izraisa B limfocītu skaita mazināšanos aptuveni 70-80 % pacientu, taču tā tika saistīta ar mazinātu imunoglobulīnu daudzumu serumā tikai mazai daļai pacientu. Lokalizētas *Candida* infekcijas, kā arī *herpes zoster* biežāk radās nejausinātu pētījumu MabThera terapijas grupās. Par smagām infekcijām ziņots 4 % pacientu, kas saņēma MabThera monoterapiju. Lielāks kopējais infekciju, tai skaitā 3. un 4. pakāpes infekciju, rašanās biežums novērots MabThera līdz 2 gadus ilgas balstterapijas laikā, salīdzinot ar novērojumu. 2 gadus ilgas terapijas laikā netika ziņots par kumulatīvu toksicitāti attiecībā uz infekcijām. Bez tam MabThera terapijas laikā ziņots par citām nopietnām vīrusinfekcijām, kas bija jaunas, reaktivizējušās vai paasinājušās, un dažas no kurām bija letālas. Vairums pacientu MabThera bija saņēmuši kombinācijā ar ķīmijterapiju vai kā asinsrades cilmšūnu transplantācijas daļu. Šādu nopietnu vīrusinfekciju piemēri ir infekcijas, kuras izraisa *herpes* vīrusi (citomegalovīruss, *varicella zoster* vīruss un *herpes simplex* vīruss), JC vīruss (progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)) un C hepatīta vīruss. Ziņots par B hepatīta reaktivizēšanās gadījumiem, un vairums šo gadījumu radās pacientiem, kas saņēma MabThera kombinācijā ar citotoksisku ķīmijterapiju. Pacientiem ar recidivējošu/rezistentu HLL 3./4. pakāpes B hepatīta infekcijas (reaktivācija un primāra infekcija) biežums bija R-FC 2%, salīdzinot ar FC 0%. Pacientiem, uz kuriem iedarbojās rituksimabs un kuriem iepriekš jau bija Kapoši sarkoma, ziņots par Kapoši sarkomas progresēšanu. Šie gadījumi radās, lietojot zāles neregistrētām indikācijām, un vairums pacientu bija HIV pozitīvi.

Hematoloģiskas blakusparādības

Klīniskos pētījumos, kuros MabThera terapija tika lietota 4 nedēļas, hematoloģiskas blakusparādības radās mazai daļai pacientu, un parasti tās bija vieglas un atgriezeniskas. Par smagu (3./4. pakāpes) neutropēniju ziņots 4,2 %, anēmiju – 1,1 %, bet trombocitopēniju – 1,7 % pacientu. MabThera balstterapijas laikā, kuras ilgums bija līdz 2 gadiem, salīdzinot ar novērojumu, biežāk radās leukopēnija (5 %, salīdzinot ar 2 %, 3./4. pakāpe) un neutropēnija (10 %, salīdzinot ar 4 %, 3./4. pakāpe). Trombocitopēnijas radās reti (<1 %, 3./4. pakāpe), un tās biežums terapijas grupās neatšķīrās. Pētījumos par MabThera kombinācijā ar ķīmijterapiju 3./4. pakāpes leukopēnija (R-CHOP 88 %, salīdzinot ar CHOP 79 %, R-FC 23%, salīdzinot ar FC 12%), neutropēnija (R-CVP 24 %, salīdzinot ar CVP 14 %; R-CHOP 97 %, salīdzinot ar CHOP 88 %, R-FC 30 %, salīdzinot ar FC 19 %, iepriekš neārstētas HLL gadījumā), pancitopēnija (R-FC 3 %, salīdzinot ar FC 1 %, iepriekš neārstētas HLL gadījumā) parasti radās biežāk nekā grupās, kurās tika lietota tikai ķīmijterapija. Taču lielāks neutropēnijas biežums pacientiem, kas ārstēti ar MabThera un ķīmijterapiju, nebija saistīts ar lielāku infekciju un infestāciju biežumu, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma tikai ķīmijterapiju, un MabThera grupā neutropēnija nebija ilgstoša. Anēmijas rašanās biežums neatšķīrās. Ziņots par dažiem vēlīnas neutropēnijas gadījumiem, kas radušies vairāk nekā četras nedēļas pēc pēdējās MabThera infūzijas. Pirmās līnijas HLL terapijas pētījumā R-FC grupas pacientiem C stadijā pēc Binē klasifikācijas nevēlamas blakusparādības novēroja biežāk nekā FC grupas pacientiem (83 % RFC grupā, salīdzinot ar 71 % FC grupā). Pētījumā par recidivējošu/rezistentu HLL tika ziņots par 3./4. pakāpes trombocitopēniju 11 % pacientu R-FC grupā, salīdzinot ar 9 % pacientu FC grupā.

MabThera pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar Valdenstrēma makroglobulinēmiju, pēc terapijas sākšanas novērota īslaicīga IgM līmeņa paaugstināšanās serumā, kas var būt saistīta ar hiperviskozitāti un līdzīgiem simptomiem. Īslaicīgi paaugstinātais IgM līmenis parasti pazeminājās vismaz līdz līmenim, kāds bija pētījuma sākumā, 4 mēnešu laikā.

Kardiovaskulāras reakcijas

Kardiovaskulāras reakcijas MabThera monoterapijas klīnisko pētījumu laikā radās 18,8 % pacientu, un visbiežāk tika ziņots par hipotensiju un hipertensiju. Infūzijas laikā ziņots par 3. vai 4. pakāpes aritmiju (tai skaitā ventrikulāru un supraventrikulāru tahikardiju) un stenokardiju. Balstterapijas laikā 3./4. pakāpes kardiālu komplikāciju biežums pacientiem, kas ārstēti ar MabThera, un novērojuma grupā bija līdzīgs. Par kardiālām blakusparādībām kā nopietnām blakusparādībām (tai skaitā priekškambaru mirdzēšana, miokarda infarkts, kreisā kambara mazspēja, miokarda išēmija) ziņots 3% pacientu, kas ārstēti ar MabThera, salīdzinot ar <1 % novērojuma grupā. Pētījumos, kuros vērtēta MabThera lietošana kombinācijā ar ķīmijterapiju, 3. un 4. pakāpes sirds aritmijas, galvenokārt supraventrikulāras aritmijas, piemēram, tahikardijas un priekškambaru plandīšanās/mirdzēšanas, biežums R-CHOP grupā (14 pacienti, 6,9%) bija lielāks nekā CHOP grupā (3 pacienti, 1,5%). Visi šie aritmijas gadījumi radās saistībā ar MabThera infūziju vai bija saistīti ar to rašanos veicinošām saslimšanām, piemēram, drudzi, infekciju, akūtu miokarda infarktu vai jau pirms tam esošu elpošanas sistēmas un kardiovaskulāru slimību. Citu 3. un 4. pakāpes kardiālu blakusparādību, tai skaitā sirds mazspējas, miokarda slimības un koronāro artēriju slimības izpausmju, biežums R-CHOP un CHOP grupā neatšķīrās. HLL slimniekiem 3. vai 4. pakāpes sirds funkcijas traucējumu kopējais biežums bija neliels gan pirmās līnijas pētījumā (4 % R-FC, 3 % FC), gan recidivējošas/rezistentas slimības pētījumā (4 % R-FC, 4 % FC).

Neiroloģiskas blakusparādības

Terapijas laikā četriem pacientiem (2 %), kas tika ārstēti ar R-CHOP un kuriem visiem bija kardiovaskulārā riska faktori, radās trombemboliskas cerebrovaskulāras komplikācijas pirmā terapijas cikla laikā. Citu trombembolisku komplikāciju biežums terapijas grupās neatšķīrās. Savukārt trīs pacientiem (1,5%) CHOP grupā radās cerebrovaskulāras komplikācijas, un visas tās radās uzraudzības perioda laikā. HLL slimniekiem 3. vai 4. pakāpes nervu sistēmas traucējumu kopējais biežums bija neliels gan pirmās līnijas pētījumā (4 % R-FC, 4 % FC), gan recidivējošas/rezistentas slimības pētījumā (3 % R-FC, 3 % FC).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Pacientiem, kuriem ne-Hodžkina limfomas ārstēšanai ievadīts MabThera, radās kuņģa-zarnu trakta sienas perforācija, kas dažos gadījumos izraisīja nāvi. Vairumā šo gadījumu MabThera tika lietots ar ķīmijterapiju.

IgG līmenis

Klīniskā pētījumā, kurā tika vērtēta MabThera balstterapija, pēc indukcijas terapijas gan novērojuma, gan MabThera grupā vidējais IgG līmenis bija zemāks par normas apakšējo robežu (NAR) (< 7 g/l). Novērojuma grupā vidējais IgG līmenis vēlāk paaugstinājās virs NAR, bet MabThera grupā nemainījās. 2 gadu terapijas laikā to pacientu īpatsvars, kuriem IgG līmenis bija zem NAR, MabThera grupā bija aptuveni 60 %, bet novērojuma grupā tas mazinājās (36% pēc 2 gadiem).

Īpašas pacientu grupas - MabThera monoterapija

Gados vecāki cilvēki (≥65 gadiem)

Visu pakāpju un 3./4. pakāpes NVB biežums gados vecākiem pacientiem un jaunākiem pacientiem (<65 gadiem) bija līdzīgs.

Masīva saslimšana

Pacientiem ar masīvu saslimšanu biežāk novēroja 3. un 4. pakāpes NVB, nekā pacientiem bez masīvas saslimšanas (25,6 %, salīdzinot ar 15,4 %). Jebkuras pakāpes NVB biežums bija līdzīgs abās grupās.

Atkārtots terapijas kurss

Procentuāli pacientu skaits, kam novēroja NVB atkārtotu MabThera terapijas kursu laikā (N=60) bija līdzīgs ar pacientiem pirmreizēja terapijas kursa laikā (N=203) novērotām NVB (95,0 %, salīdzinot ar 89,7 % jebkuras pakāpes un 3./4. pakāpes NVB).

Pacientu apakšgrupa – MabThera kombinēta terapija

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

3./4. pakāpes asins un limfātiskās sistēmas blakusparādību biežums bija lielāks gados veciem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem (<65 gadi) ar iepriekš neārstētu vai recidivējošu/rezistentu HLL.

Pieredze reimatoīdā artrīta gadījumā

Vispārējās MabThera drošuma īpašības reimatoīdā artrīta gadījumā pamatojas uz datiem, kas iegūti pacientiem klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas novērojumos.

Ar metotreksātu kopā lietota MabThera klīniskā efektivitāte tika pētīta trīs dubultmaskētos kontrolētos klīniskos pētījumos (viens III fāzes, divi II fāzes pētījumi) pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Vairāk nekā 1000 pacientu saņēma vismaz vienu ārstēšanas kursu un tika novēroti no 6 mēnešiem līdz vairāk par 3 gadiem, gandrīz 600 pacientu saņēma divus vai vairākus ārstēšanas kursus novērošanas perioda laikā.

Pacienti saņēma 2 x 1000 mg MabThera ar divu nedēļu intervālu papildus metotreksātam (10 – 25 mg nedēļā). MabThera infūzijas tika ievadītas pēc 100 mg intravenozas metilprednizolona infūzijas; pacienti saņēma arī perorālu prednizona terapiju 15 dienas. NBP, kas radās ar vismaz 2 % atšķirību no kontrolgrupas un biežāk pacientiem, kas saņēma vismaz vienu MabThera infūziju nekā pacientiem, kas saņēma placebo III fāzes pētījumā un II fāzes pētījumos iesaistītās kombinētā grupā, ir minētas turpmāk tabulā. Biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežākās blakusparādības, kas uzskatāmas par 2x1000 mg MabThera lietošanas izraisītām II un III fāzes pētījumos, bija akūtas reakcijas saistībā ar infūziju. Reakcijas saistībā ar infūziju radās 15 % pacientu pēc pirmās rituksimaba infūzijas un 5 % pacientu, kas saņēma placebo. Infūzijas reakcijas samazinājās līdz 2 % pēc otrās infūzijas gan rituksimaba, gan placebo grupā. Pēcreģistrācijas periodā iegūtā informācija par drošumu ataino paredzamo blakusparādību spektru, kas novērots klīniskos pētījumos ar MabThera (skatīt apakšpunktu 4.4).

2. tabula. Blakusparādību, kas radās pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kas saņēma MabThera klīnisko pētījumu vai pēcreģistrācijas pieredzes laikā, apkopojums

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	jebkāda infekcija, augšējo elpceļu infekcija	urīnceļu infekcijas	
Imūnās sistēmas traucējumi	*Ar infūziju saistītas reakcijas (slikta dūša, drebuļi, rinīts, nātrene, pietvīkums), hipertensija, izsitumi, pireksija, nieze, rīkles kairinājums un hipotensija		* Ar infūziju saistītas reakcijas (ģeneralizēta tūska, bronhu spazmas, sēkšana, balsenes tūska, angioneirotiska tūska, ģeneralizēta nieze, anafilakse, anafilaktoīda reakcija)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Vielmaiņas un uztures traucējumi		hiperholesterinēmija	

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi		parestēzija, migrēna	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		dispepsija	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		artralģija / skeleta – muskuļu sāpes, osteoartrīts	

*Reakcijas, kas radās infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās. Skatīt arī ar infūziju saistītas reakcijas tālāk. Ar infūziju saistītas reakcijas var rasties paaugstinātas jutības rezultātā un/vai saistībā ar darbības mehānismu.

Klīnisko pētījumu laikā ziņots par šādiem traucējumiem kā par blakusparādībām, taču to biežums MabThera grupās bija līdzīgs kā kontrolgrupās: dziļo elpceļu infekcijas/pneimonija, sāpes vēdera augšējā daļā, muskuļu spazmas un astēnija.

Daudzkārtēji ārstēšanas kursi

Ierobežoti klīniskā pētījuma dati par daudzkārtējiem ārstēšanas kursiem pacientiem ar RA, šķiet, liecina par līdzīgām NBP, kādas novērotas pēc pirmās ievadīšanas reizes. Tomēr, pamatojoties uz pieejamiem datiem, nevar izslēgt infūzijas vai alergisku reakciju pasliktināšanās un B šūnu skaita nesamazināšanās pēc terapijas ar rituksimabu iespēju CPHA pozitīviem pacientiem pēc atkārtotas rituksimaba lietošanas. Akūtu infūzijas reakciju biežums pēc vairākiem ārstēšanas kursiem bija kopumā mazāks nekā pēc pirmās MabThera infūzijas.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Simptomi, kas liecina par akūtām infūzijas reakcijām (piem., nieze, drudzis, nātrene/izsitumi, drebuļi, drudzis, šķavas, angioneirotiska tūska, rīkles kairinājums, klepus un bronhu spazmas ar hipotensiju vai hipertensiju, vai bez tām) tika novēroti 79/540 (15 %) pacientu pēc pirmās MabThera lietošanas reizes. Pētījumā, kurā tika salīdzināta glikokortikoīdu shēmas lietošanas ietekme, šīs izpausmes tika novērotas 5/149 (3 %) pacientiem pēc pirmās rituksimaba placebo infūzijas un 42/192 (22 %) pacientiem, kas saņēma pirmo 1000 mg rituksimaba infūziju. Premedikācija ar intravenozu glikokortikoīdu nozīmīgi samazināja šo izpausmju biežumu un smagumu. 18/65 (28 %) pacientiem, kas saņēma 1000 mg rituksimaba bez premedikācijas ar glikokortikoīdiem, bija akūta infūzijas reakcija, salīdzinot ar 24/127 (19 %) pacientiem, kas saņēma intravenozu glikokortikoīdu premedikāciju.

Infekcijas

Infekciju biežums bija apmēram 0,9 uz pacientgadu ar MabThera ārstētiem pacientiem. Infekcijas bija galvenokārt augšējos elpceļos un urīnceļos. Klīniski būtisku infekciju, dažas no kurām bija letālas, biežums bija 0,5 uz pacientgadu ar MabThera ārstētiem pacientiem.

Par letāliem progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas gadījumiem ziņots pēc MabThera lietošanas autoimūnu slimību ārstēšanai. Tās ir reimatoīdais artrīts un autoimūnas slimības neatbilstoši indikācijām, arī sistēmas sarkanā vilkēde (SSV) un vaskulīts. Visos gadījumos bija daudzi PML riska faktori - blakusslimība un vai nu ilgstoša imūnsupresīva terapija, vai ķīmijterapija.

Ļaundabīgas slimības

Klīnisku datu, īpaši atkārtotu ārstēšanas kursu skaits, ir pārāk maz, lai novērtētu potenciālo ļaundabīgu audzēju biežumu pēc rituksimaba ietekmes, lai gan esošie dati, šķiet, neliecina par jebkādu riska paaugstināšanos. Notiek ilgtermiņa drošības novērtēšana.

Kardiovaskulāri traucējumi

Sirds traucējumi tika novēroti 11 % pacientu klīniskos pētījumos ar MabThera. Placebo kontrolētos pētījumos par būtiskiem sirds darbības traucējumiem tika ziņots vienlīdz bieži MabThera un placebo pacientu grupām (2 %).

4.9 Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos nav iegūta pieredze par preparāta pārdozēšanu cilvēkam. Taču kontrolētos klīniskos pētījumos nav pārbaudītas atsevišķas devas, kas pārsniedz 1000 mg.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: monoklonālās antivielas, ATĶ kods: L01X C02.

Rituksimabs specifiski saistās pie neglikozēta fosfoproteīna-transmembrānu antigēna CD20, kas atrodas uz pre-B un nobriedušiem B limfocītiem. Antigēns atrodams uz > 95 % visu B šūnu ne-Hodžkina limfomās.

CD20 atrodas gan uz normālām, gan ļaundabīgām B šūnām, bet nav uz asinsrades cilmšūnām, pro-B šūnām, normāliem plazmocītiem un citos normālos audos. Saistoties ar antivielu, šis antigēns netiek internalizēts vai atšķelts no šūnas virsmas. CD20 neatrodas plazmā brīva antigēna veidā, tāpēc nekonkurē antivielu saistīšanās ziņā.

Rituksimaba Fab daļa saistās pie B limfocītu CD20 antigēna un Fc daļa var uzņemt imūnā efektorā funkciju, lai mediētu B šūnu sabrukšanu. Šūnu sabrukšanas iespējamie mehānismi ietver komplementa noteiktu citotoksiskumu (CDC), ko izraisa C1q saistīšana, un antivielu noteiktu šūnu toksiskumu (ADCC), ko nosaka viens vai vairāki Fcγ receptori uz granulocītu, makrofāgu un dabisko galētājšūnu virsmas. Ir pierādīts, ka rituksimabs, saistoties pie B limfocītu CD20 antigēna, rada šūnu bojāeju apoptozes rezultātā.

Pēc pirmās MabThera devas ievadīšanas pabeigšanas perifērisko B šūnu skaits samazinājās zem normas. Pacientiem, kuriem tika ārstētas ļaundabīgas hematoloģiskas slimības, B šūnu skaits sāka atjaunoties 6 mēnešus pēc terapijas, atgriežoties normas robežās 9 -12 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu tika novērota tūlītēja B šūnu skaita samazināšanās perifērās asinīs pēc divām 1000 mg MabThera infūzijām, kas veiktas ar 14 dienu intervālu. Perifērās asinīs B šūnu skaits sāka palielināties sākot ar 24. nedēļu, un pēc 40. nedēļas lielākai daļai pacientu novēroja daudzuma atjaunošanos, lietojot MabThera gan monoterapijā, gan kopā ar metotreksātu.

Klīniskā pieredze ne-Hodžkina limfomas un hroniskas limfocitomas gadījumā

Folikulāra ne-Hodžkina limfoma

Monoterapija

Sāku terapija, reizi nedēļā 4 devas

Daudzcentru pētījumā 166 pacienti ar recidivējošu vai pret ķīmijterapiju rezistentu zemas pakāpes vai folikulāru B šūnu NHL saņēma 375 mg MabThera/m² intravenozas infūzijas veidā vienreiz nedēļā 4 nedēļas. Kopējais atbildreakcijas rādītājs (KAR) mērķa pacientu populācijā bija 48 % (TI₉₅ % 41-56 %), no tiem 6 % pilnīga atbildreakcija (PA) un 42 % – daļēja atbildreakcija (DA). Vidējais plānotais laiks līdz slimības progresēšanai (LSP) pacientiem ar atbildreakciju bija 13,0 mēneši. Veicot apakšgrupu analīzi, KAR bija augstāks pacientiem ar B, C un D histoloģisko apakštipu pēc IWF klasifikācijas nekā pacientiem ar A apakštipu pēc IWF klasifikācijas (58 %, salīdzinot ar 12 %); augstāks pacientiem, kuriem lielākais bojājums bija < 5 cm diametrā, salīdzinot ar > 7 cm diametrā (53 %, salīdzinot ar 38 %) un augstāks pacientiem ar slimības recidīvu, kas ir jutīgs pret ķīmijterapiju, salīdzinot ar recidīvu, kas nav jutīgs pret ķīmijterapiju (atbildreakcijas ilgums < 3 mēneši) (50 %, salīdzinot ar 22 %). KAR pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar autologu kaulu smadzeņu transplantāciju (AKST), bija 78 %, salīdzinot ar 43 % pacientu bez AKST. Turpmāk minētie faktori statistiski nozīmīgi (Fišera tests) neietekmēja atbildreakciju uz MabThera terapiju: vecums, dzimums, limfomas pakāpe, sākotnējā diagnoze, slimības masivitāte, normāls vai paaugstināts LDH līmenis, ārpusmezglu slimības forma. Statistiski nozīmīgu korelāciju konstatēja starp atbildes reakciju un kaulu smadzeņu

iesaisti. 40 % pacientu, kam slimības procesā bija iesaistītas kaulu smadzenes, bija atbildes reakcija, salīdzinot ar 59 % pacientu, kam kaulu smadzenes nebija skartas ($p=0,0186$). Šī atradne neapstiprinājās pakāpju loģiskās regresijas analizē, kurās kā prognostiski faktori tika identificēti šādi faktori: histoloģiskais tips, sākotnēji bcl-2 pozitīvs, rezistence pret pēdējo ķīmijterapiju un masīva slimība.

Sākotnējā terapija, reizi nedēļā 8 devas

Daudzcentru, vienas grupas pētījumā, 37 pacienti ar zemas diferenciācijas vai folikulāras B-šūnu NHL recidīvu vai rezistenci pret ķīmijterapiju lietoja MabThera intravenozas infūzijas veidā 375 mg/m² nedēļā 8 devas. KAR bija 57 % (95 % ticamības intervāls (TI); 41-73 %; PA 14 %; DA 43 %); LSP pacientiem, kas reaģēja uz terapiju, bija 19,4 mēneši (robežās no 5,3 līdz 38,9 mēnešiem).

Sākotnējā terapija, masīva slimība, reizi nedēļā 4 devas

Triju pētījumu apvienotajos datos 39 pacienti ar recidīvu vai rezistenci pret ķīmijterapiju, masīvu slimību (viens bojājums ≥ 10 cm diametrā), zemas pakāpes vai folikulāru B-šūnu NHL lietoja MabThera 375 mg/m² nedēļā intravenozas infūzijas veidā 4 devas. KAR bija 36 % (TI_{95 %} 21-51 %; PA 3 %; DA 33 %); LSP pacientiem, kas reaģēja uz terapiju, bija 9,6 mēneši (robežās no 4,5 līdz 26,8 mēnešiem).

Atkārtota terapija, reizi nedēļā 4 devas

Daudzcentru, vienas grupas pētījumā 58 pacienti ar zemas diferenciācijas vai folikulāras B-šūnu NHL recidīvu vai rezistenci pret ķīmijterapiju un kuriem bija klīniska atbildes reakcija uz iepriekšējo MabThera terapijas kursu, saņēma atkārtotu terapiju ar MabThera 375 mg/m² nedēļā intravenozas infūzijas veidā 4 devas. Trīs no pacientiem pirms iekļaušanas pētījumā bija saņēmuši divus MabThera terapijas kursus, un šis bija trešais kurss pētījumā. Divi no pacientiem pētījuma laikā divas reizes saņēma atkārtotu terapijas kursu. Pētījumā 60 pacientiem ar atkārtotu terapiju KAR bija 38 % (TI_{95 %} 26-51 %; 10 % PA; 28 % DA); LSP pacientiem, kas reaģēja uz terapiju, bija 17,8 mēneši (robežās no 5,4 līdz 26,6 mēnešiem). Tas bija labvēlīgi, salīdzinot ar LSP pēc pirmā MabThera terapijas kursa (12,4 mēneši).

Sākotnējā terapija kombinācijā ar ķīmijterapiju

Atklātā, randomizētā pētījumā kopumā 322 iepriekš neārstēti pacienti ar folikulāru limfomu tika nejauši iedalīti vai nu CVP ķīmijterapijas grupā (ciklofosfamīds 750 mg/m², vinkristīns 1,4 mg/m² (maksimāli līdz 2 mg pirmajā dienā) un prednizolons 40 mg/m² dienā no 1. līdz 5. dienai ik 3 nedēļas 8 reizes) vai MabThera 375 mg/m² un CVP kombinētās terapijas grupā (R-CVP). MabThera ievadīja katrā ārstēšanas cikla 1. dienā. Kopumā tika veikta terapija un analizēta efektivitāte 321 pacientam (162 R-CVP grupā un 159 CVP grupā). Vidējais novērošanas laiks bija 53 mēneši. R-CVP terapijai bija būtiskas priekšrocības, salīdzinot ar CVP terapiju, novērtējot primāro galarezultātu – laiku līdz brīdim, kad ārstēšana kļūst neefektīva (27 mēneši, salīdzinot ar 6,6 mēnešiem, $p < 0,0001$, log kategorijas tests). Pacientu, kam bija audzēja atbildes reakcija (CR, CRu, PR), proporcija bija ievērojami lielāka ($p < 0,0001$ *Chi-Square* tests) R-CVP grupā (80,9 %), salīdzinot ar CVP grupu (57,2 %). Ārstēšana ar R-CVP nozīmīgi pagarināja laiku līdz slimības progresēšanai vai nāvei, salīdzinot ar ārstēšanu ar CVP, par attiecīgi 33,6 un 14,7 mēnešiem ($p < 0,0001$, log kategorijas tests). Vidējais atbildes reakcijas ilgums bija 37,7 mēneši R-CVP grupā, savukārt CVP grupā tas bija 13,5 mēneši ($p < 0,0001$, log kategorijas tests).

Atšķirība starp ārstēšanas grupām, ņemot vērā kopējo dzīvildzi, bija ar izteiktu klīnisku ieguvumu ($p=0,029$, log kategorijas tests stratificēts pēc centra): 53 mēnešu dzīvildze bija 80,9 % pacientiem R-CVP grupā, salīdzinot ar 71,1 % pacientiem CVP grupā.

Trīs citu randomizētu pētījumu, kuros lietoja MabThera kombinācijā ar ķīmijterapijas shēmu, kurā nebija CVP (CHOP, MCP, CHVP/ α interferons), rezultāti arī liecināja par nozīmīgu atbildreakcijas, no laika atkarīgo raksturlielumu, kā arī kopējās dzīvildzes uzlabošanu. Visu četru pētījumu galvenie rezultāti apkopoti 3. tabulā.

3. tabula. Četru III fāzes randomizētu pētījumu, kuros vērtēja ieguvumu pēc MabThera lietošanas ar dažādām ķīmijterapijas shēmām folikulāras limfomas gadījumā, galveno rezultātu apkopojums

Pētījums	Ārstēšana	Vidējais FU, mēneši	ORR, %	CR, %	Vidējais TTF/PFS/ EFS, mēneši	OS lielums, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Vidējais TTP: 14,7 33,6 P<0,0001	53 mēneši 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Vidējais TTF: 2,6 gadi Nav sasniegts p < 0,001	18 mēneši 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Vidējais PFS: 28,8 Nav sasniegts p < 0,0001	48 mēneši 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Vidējais EFS: 36 Nav sasniegts p < 0,0001	42 mēneši 84 91 p = 0,029

EFS – dzīvildze bez komplikācijām

TTP – laiks līdz progresēšanai vai nāvei

PFS – dzīvildze bez progresēšanas

TTF – laiks līdz ārstēšanas neveiksmei

OS rādītāji – dzīvildzes rādītāji analīzes brīdī

Balstterapija

Prospektīvā, atklātā, starptautiskā, daudzcentru, 3. fāzes pētījumā 465 pacienti ar recidivējošu/ grūti ārstējamu folikulāru NHL tika randomizēti pirmajā posmā sākumterapijai vai nu ar CHOP (ciklofosfamīdu, dokсорubicīnu, vinkristīnu, prednizolonu; n=231) vai MabThera un CHOP (R-CHOP, n=234). Šīs divas terapijas grupas bija labi saskaņotas attiecībā uz sākotnējo raksturojumu un slimības stāvokli. Kopumā 334 pacienti, kas sasniedza pilnīgu vai daļēju remisiju pēc sākumterapijas, tika randomizēti otrajā posmā saņemot MabThera balstterapiju (n=167) vai tikt novēroti (n=167). MabThera balstterapija ietvēra vienu infūziju ar MabThera devu 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko lietoja ik pēc 3 mēnešiem līdz slimības progresēšanai vai maksimāli divus gadus ilgi.

Galīgā efektivitātes analīzē ietvēra visus pacientus, kas tika randomizēti abām pētījuma daļām. Pēc vidējā 31 mēnešu ilga sākotnējā fāzē randomizēto pacientu novērošanas perioda, R-CHOP, salīdzinot ar CHOP, nozīmīgi uzlaboja iznākumu pacientiem ar recidivējošu/ grūti ārstējamu folikulāru NHL (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Sākotnējā fāze: CHOP efektivitātes, salīdzinot ar R-CHOP (31 mēnešus ilgs vidējais novērošanas laiks), rezultātu pārskats

	CHOP	R-CHOP	p-vērtība	Riska mazināšanās ¹⁾
Primāra efektivitāte				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	na
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	na
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	na

¹⁾ rādītāji tika aprēķināti izmantojot riska attiecības

²⁾ pēdējā audzēja atbildreakcija atbilstoši pētnieka vērtējumam. “Primārais” “atbildreakcijas” statistiskais tests bija tendences tests CR, salīdzinot ar PR, salīdzinot ar “bez reakcijas” (p < 0,0001)

Saīsinājumi: NA: nav pieejams; ORR: kopējais atbildreakcijas rādītājs; CR: pilnīga atbildreakcija; PR: daļēja atbildreakcija

Pacientiem, kas tika randomizēti pētījuma balstterapijas fāzei, vidējais novērošanas laiks bija 28 mēneši no randomizācijas balstterapijai. Balstterapija ar MabThera radīja klīniski nozīmīgu un statistiski ticamu uzlabošanu attiecībā uz primāro mērķa kritēriju – PFS (laiks no randomizācijas balstterapijai līdz recidīvam, slimības progresēšanai vai nāvei), salīdzinot ar tikai novērošanu ($p < 0,0001$ log-kategorijas tests). Vidējais PFS bija 42,2 mēneši MabThera balstterapijas grupā, salīdzinot ar 14,3 mēnešiem novērošanas grupā. Izmantojot *Cox* regresijas analīzes, progresējošas slimības vai nāves risks mazinājās par 61 % ar MabThera balstterapiju, salīdzinot ar novērošanas grupu (95 % TI; 45 %-72 %). Pēc Kaplāna-Majera aprēķinātais periods bez progresēšanas rādītājs pēc 12 mēnešiem bija 78 % MabThera balstterapijas grupā, salīdzinot ar 57 % novērošanas grupā. Kopējās dzīvildzes analīze apstiprināja nozīmīgu MabThera balstterapijas pārkāpumu pār novērošanas grupu ($p=0,0039$ log-kategorijas tests). MabThera balstterapija mazināja nāves risku par 56 % (95 % TI; 22 %-75 %).

5. tabula. Balstterapijas fāze: MabThera efektivitātes rezultātu pārskats, salīdzinot ar novērošanu (28 mēnešu ilgš vidējais novērošanas laiks)

Efektivitātes raksturlielums	Kaplāna-Majera vidējā laika līdz gadījumam (mēneši) rādītājs			Riska mazināšanās
	Novērošana (N = 167)	MabThera (N=167)	Log-kategorijas p vērtība	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61 %
Kopējā dzīvildze	NR	NR	0,0039	56 %
Laiks līdz jaunai limfomas terapijai	20,1	38,8	<0,0001	50 %
Dzīvildze bez slimības ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Apakšgrupas analīzes PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR	14,3	37,8	<0,0001	54 %
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR: netika sasniegts; ^a: attiecas tikai uz pacientiem, kas sasniedz CR

MabThera balstterapijas guvums tika apstiprināts visām analizētām apakšgrupām, neatkarīgi no sākumterapijas shēmas (CHOP vai R-CHOP) vai atbildreakcijas uz sākumterapiju kvalitāti (CR vai PR) (5. tabula). MabThera balstterapija nozīmīgi pagarināja vidējo PFS pacientiem ar atbildreakciju uz CHOP sākumterapiju (vidējais PFS 37,5 mēneši, salīdzinot ar 11,6 mēnešiem, $p < 0,0001$), kā arī pacientiem ar atbildreakciju uz R-CHOP sākumterapiju (vidējais PFS 51,9 mēneši, salīdzinot ar 22,1 mēnešiem, $p=0,0071$). Lai gan apakšgrupas bija nelielas, MabThera balstterapija nodrošināja nozīmīgu guvumu attiecībā uz kopējo dzīvildzi gan pacientiem ar atbildreakciju uz CHOP, gan pacientiem ar atbildreakciju uz R-CHOP, lai gan šo novērojumu apstiprināšanai ir nepieciešama ilgāka novērošana.

Difūza lielo B šūnu ne-Hodžkina limfoma

Randomizētā, atklātā pētījumā kopumā 399 iepriekš neārstēti gados veci pacienti (60-80 g. v.) ar difūzu, lielo B šūnu limfomu saņēma standarta CHOP ķīmijterapiju (ciklofosfamīds 750 mg/m², doksorubicīns 50 mg/m², vinkristīns 1,4 mg/m² (maksimāli līdz 2 mg pirmajā dienā) un prednizolonu 40 mg/m² dienā no 1. līdz 5. dienai) ik 3 nedēļas 8 reizes vai MabThera 375 mg/m² + CHOP (R-CHOP). MabThera ievadīja ārstēšanas cikla 1. dienā.

Efektivitātes galīgā analīzē ietvēra visus randomizētos pacientus (197 CHOP, 202 R-CHOP), un vidējais novērošanas ilgums bija 31 mēnesis. Abām terapijas grupām slimības sākotnējais raksturojums un slimības apstākļi bija ļoti līdzsvaroti. Galīgā analīze apstiprināja, ka R-CHOP terapija bija saistīta ar klīniski nozīmīgu un statistiski ticamu dzīvildzes bez traucējuma palielināšanos (primārās efektivitātes rādītājs, kur par traucējumu uzskatīja nāvi, limfomas recidīvu vai progresēšanu vai jaunas pretlimfomas ārstēšanas uzsākšanu) ($p=0,0001$). Kaplāna-Meijera vidējās dzīvildzes bez traucējumiem rādītājs bija 35 mēneši R-CHOP terapijas grupā, salīdzinot ar 13 mēnešiem CHOP terapijas grupā; risks samazinājās par 41 %. Pēc 24 mēnešiem vidējās dzīvildzes rādītājs bija 68,2 % R-CHOP grupā, salīdzinot ar 57,4 % CHOP grupā. Turpmākā vidējās dzīvildzes analīze, kas tika veikta, pamatojoties uz vidējo novērošanas periodu, kura ilgums bija 60 mēneši, apstiprināja R-CHOP priekšrocības, salīdzinot ar CHOP terapiju ($p=0,0071$); risks samazinājās par 32 %.

Visu sekundāro rādītāju (atbildes reakcija, dzīvildze bez progresijas, dzīvildze bez slimības, atbildes reakcijas ilgums) analīze apstiprināja R-CHOP efektivitāti, salīdzinot ar CHOP. Pilnīga atbildes reakcija pēc 8. cikla bija 76,2 % R-CHOP grupā un 62,4 % CHOP grupā ($p=0,0028$). Slimības progresijas risks samazinājās par 46 % un recidīva risks-par 51 %. Visās pacientu apakšgrupās (dzimums, vecums, vecumam pielāgots Starptautiskais Prognostiskais indekss, Ann Arbor stadija, ECOG, β_2 mikroglobulīns, LDH, albumīns, B simptomi, masīva slimība, ārpusmezglu formas, kaulu smadzeņu iesaistīšanās) dzīvildzes bez traucējumiem un kopējās dzīvildzes riska rādītājs (R-CHOP, salīdzinot ar CHOP) bija attiecīgi mazāks par 0,83 un 0,95. R-CHOP bija saistīta ar slimības iznākuma uzlabošanos gan augsta, gan zema riska pacientiem atbilstoši vecumam pielāgotajam Starptautiskajam Prognostiskajam indeksam.

Klīniski laboratoriskās atrades

Nevienam no 67 pacientiem, kam tika pārbaudītas cilvēka pretpeļu antivielas (CPPA), tās netika konstatētas. No 356 pacientiem, kam tika pārbaudītas CPHA, 1,1 % (4 pacientiem) bija pozitīvs rezultāts.

Hroniska limfoleikoze

Divos atklātos, nejaušinātos pētījumos kopumā 817 iepriekš neārstēti pacienti un 552 pacienti ar recidivējošu/rezistentu HLL pēc nejaušības principa saņēma vai nu FC ķīmijterapiju (fludarabīns, 25 mg/m², ciklofosfamīds, 250 mg/m², 1.-3. diena) ik pēc 4 nedēļām 6 ciklus, vai MabThera kombinācijā ar FC (R-FC). Pirmajā ciklā MabThera lietoja devā 375 mg/m² vienu dienu pirms ķīmijterapijas, bet katra nākamā cikla pirmajā dienā — devā 500 mg/m². Pacienti, kas iepriekš bija ārstēti ar monoklonālām antivielām vai pacienti rezistenti (definēts kā nespēja sasniegt daļēju remisiju uz vismaz 6 mēnešiem) pret ārstēšanu ar fludarabīnu vai jebkuru nukleozīdu analogu, tika izslēgti no recidivējošas/rezistentas HLL pētījuma. Pavisam efektivitāte tika analizēta 810 pacientiem (403 R-FC, 407 FC) pirmās līnijas pētījumā (6a. un 6b. tabula) un 552 pacientiem (276 R-FC, 276 FC) recidivējošas/rezistentas slimības pētījumā (7. tabula).

Pirmās līnijas pētījumā vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) (primārais mērķa kritērijs) R-FC grupā bija 40 mēneši, bet FC grupā — 32 mēneši ($p < 0,0001$, log-kategorijas tests). Kopējās dzīvildzes analīze liecināja par labākiem dzīvildzes rādītājiem R-FC grupā ($p=0,0427$, log-kategorijas tests), taču šī novērojuma apstiprināšanai nepieciešama ilgāka novērošana. Analizējot pēc sākotnējā slimības riska, ieguvums PFS izteiksmē bija konsekventi vērojams gandrīz visās pacientu apakšgrupās.

6a. tabula. Hroniskas limfocitāzes pirmās rindas ārstēšana
Efektivitātes rezultātu pārskats ar MabThera plus FC salīdzinājumā ar FC
monoterapiju (vidējais novērošanas ilgums 20,7 mēneši)

Efektivitātes raksturlielums	Kaplāna-Maijera vidējā laika līdz gadījumam (mēneši) rādītājs			Riska samazināšanās
	FC (N = 407)	R-FC (N=403)	Log-kategorijas p vērtība	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)	32,2	39,8	< 0,0001	44 %
Kopējā dzīvildze	NR	NR	0,0427	36 %
Dzīvildze bez slimības izpausmēm	31,1	39,8	< 0,0001	45 %
Atbildreakcijas biežums (CR, nPR vai PR)	72,7 %	86,1 %	< 0,0001	NP
CR biežums	17,2 %	36,0 %	< 0,0001	NP
Atbildreakcijas ilgums*	34,7	40,2	0,0040	39 %
Dzīvildze bez slimības(DFS)**	NR.	NR	0,7882	7 %
Laiks līdz jaunai ārstēšanai	NR.	NR	0,0052	35 %

Atbildreakcijas biežums un CR biežums analizēts, izmantojot Chi-squared testu.

*: Attiecas tikai uz pacientiem, kas sasniedz CR, nPR, PR;

NR: netika sasniegts

NP: nav piemērojams

** : Attiecas tikai uz pacientiem, kas sasniedz CR

6b. tabula. Hroniskas limfocitāzes pirmās rindas ārstēšana Dzīvildze bez slimības
progresēšanas atkarīgi no Binē stadijas (ITT)

Dzīvildze bez slimības progresēšanas (DFS)	Pacientu skaits		Riska attiecība (95% TI)	p vērtība (Wald tests, nav koriģēta)
	FC	R-FC		
Binē A stadija	22	18	0,13 (0,03; 0,61)	0,0093
Binē B stadija	257	259	0,45 (0,32; 0,63)	<0,0001
Binē C stadija	126	125	0,88 (0,58; 1,33)	0,5406

TI: Ticamības intervāls

Pētījumā par recidivējošu/rezistentu slimību vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas (primārais mērķa raksturlielums) bija 30,6 mēneši R-FC grupā un 20,6 mēneši FC grupā (p=0,0002, log kategorijas tests). Labvēlīga ietekme uz PFS tika novērota gandrīz visiem apakšgrupās analizētiem pacientiem atbilstoši sākotnējam slimības riskam. Tika ziņots par nelielu, bet nenozīmīgu kopējās dzīvildzes uzlabošanu R-FC grupā, salīdzinot ar FC grupu.

7. tabula. Recidivējošas/rezistentas hroniskas limfoleikozes ārstēšana – MabThera un FC, salīdzinot ar FC monoterapiju - efektivitātes rezultātu pārskats (25,3 mēnešus ilgs vidējais novērošanas laiks)

Efektivitātes raksturlielums	Kaplāna-Maijera vidējā laika līdz gadījumam (mēneši) rādītājs			Riska mazināšanās
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log kategorijas p vērtība	
<i>Dzīvildze bez progresēšanas (PFS)</i>	20,6	30,6	0,0002	35%
<i>Kopējā dzīvildze</i>	51,9	NR	0,2874	17%
<i>Dzīvildze bez slimības izpausmēm</i>	19,3	28,7	0,0002	36%
<i>Atbildreakcijas biežums (CR, nPR, vai PR)</i>	58,0%	69,9%	0,0034	NP
<i>CR biežums</i>	13,0%	24,3%	0,0007	NP
<i>Atbildreakcijas ilgums *</i>	27,6	39,6	0,0252	31%
<i>Dzīvildze bez slimības (DFS)**</i>	42,2	39,6	0,8842	-6%
<i>Laiks līdz jaunai HLL ārstēšanai</i>	34,2	NR	0,0024	35%

Atbildreakcijas biežums un CR biežums, kas analizēti ar Chi-squared testu.

*: piemērojams tikai pacientiem, kas sasniedz CR, nPR, PR; NR: nav sasniegts; NP nav piemērojams

** : piemērojams tikai pacientiem, kas sasniedz CR.

Arī citi līdzīgi pētījumi, kuros pacientu ar iepriekš neārstētu un/vai recidivējošu/rezistentu HLL ārstēšanai MabThera lieto kopā ar citām ķīmijterapijas shēmām (tai skaitā CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustīns un kladribīns), liecina par augstiem vispārējās atbildreakcijas rādītājiem un labvēlīgu ietekmi uz PFS rādītājiem, lai gan nedaudz lielāku toksicitāti (īpaši mielotoksicitāti). Šie pētījumi atbalsta MabThera lietošanu ar jebkuru ķīmijterapiju.

Dati par aptuveni 180 pacientiem, iepriekš ārstētiem ar MabThera, parāda klīnisku ieguvumu (tai skaitā CR) un atbalsta atkārtotu ārstēšanu ar MabThera.

Klīniskā pieredze reimatoīdā artrīta gadījumā

MabThera efektivitāte un drošība reimatoīdā artrīta simptomu un pazīmju atvieglošanā tika demonstrēta trīs randomizētos, kontrolētos, dubultmaskētos, daudzcentru pētījumos.

1. pētījums bija dubultmaskēts, salīdzinošs pētījums, kas ietvēra 517 pacientus, kuriem bija i neatbilstoša atbildreakcija uz vienu vai vairākām ANF inhibitora terapijām vai to nepanesība. Iekļaušanai piemērotiem pacientiem bija aktīvs reimatoīdais artrīts vismaz 6 mēnešus, diagnosticēts atbilstoši Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (ARK) kritērijiem, ar pietūkušu locītavu skaitu (PLS) (8 (locītavu skaits 66)), un sāpīgu locītavu skaitu (SLS) (8 (locītavu skaits 68)) un paaugstinātu CRP līmeni un EGĀ. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu, kas sasniedza ARK 20 atbildreakciju 24. nedēļā, īpatsvars. Pacienti saņēma divas intravenozas MabThera infūzijas pa 1000 mg ar 15 dienu intervālu, pēc katras saņemot intravenozu 100 mg metilprednizolona infūziju. Visi pacienti vienlaikus saņēma perorāli metotreksātu (10 – 25 mg nedēļā) un perorāli 60 mg prednizolona 2. – 7. dienā un 30 mg 8. – 14. dienā pēc pirmās infūzijas. Pacienti tika novēroti pēc 24. nedēļas, lai novērtētu ilgtermiņa mērķa kritērijus, ietverot rentgenogrāfisku novērtēšanu 56. nedēļā. Šai laikā 81 % pacientu, kas sākotnēji saņēma placebo, no 24. līdz 56. nedēļai saņēma rituksimabu atklātā pētījuma paplašinājuma protokola ietvaros.

2. pētījums bija randomizēts, dubultmaskēts, dubultaizstāts, kontrolēts, 3 x 3 daudzfaktoru pētījums, kurā tika salīdzināti divi atšķirīgi rituksimaba devu līmeņi, ko lietoja ar vienu vai divām

kortikosteroīdu periinfūzijas shēmām vai bez tām, kombinācijā ar metotreksātu reizi nedēļā pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kam nav atbildreakcijas uz ārstēšanu ar 1 līdz 5 citām SMPRZ.

3. pētījums bija dubultmaskēts, dubultaizstāts, kontrolēts pētījums, kurā vērtēja rituksimaba monoterapiju un rituksimabu kombinācijā vai nu ar ciklofosfamīdu, vai metotreksātu pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kam nav atbildreakcijas uz vienu vai vairākām iepriekš lietotām SMPRZ.

Salīdzināmā grupa visos trīs pētījumos lietoja metotreksātu reizi nedēļā (10 – 25 mg nedēļā).

Slimības aktivitātes rezultāti

Visos trīs pētījumos 2 x 1000 mg rituksimaba nozīmīgi palielināja pacientu daļu, kas sasniedza vismaz 20 % uzlabošanu pēc ARK vērtējuma, salīdzinot ar pacientiem, kas tika ārstēti ar metotreksātu vienu pašu (8. tabula). Ārstēšanas efekts bija līdzīgs pacientiem neatkarīgi no reimatoīdā artrīta statusa, vecuma, dzimuma, ķermeņa virsmas laukuma, rases, iepriekšējo ārstēšanas kursu skaita vai slimības statusa.

Klīniski un statistiski nozīmīga uzlabošanās bija arī atzīmēta visos ARK atbildreakcijas individuālos komponentos (sāpīgu un pietūkušu locītavu skaits, pacienta un ārsta vispārējs novērtējums, nespējas indeksa lielums (VNA), sāpju novērtējums un C-reaktīvais proteīns (mg/dl)).

8. tabula. Krustenisks pētījumu ARK atbildreakcijas 24. nedēļā (ārstēšanai paredzētā grupa – ĀPG) salīdzinājums

	ARK atbildreakcija	Placebo + MTK	Rituksimabs + MTK
1. pētījums		N=201	N=298
	ARK20	36 (18 %)	152 (51 %) ¹
	ARK50	11 (5 %)	80 (27 %) ¹
	ARK70	3 (1 %)	37 (12 %) ¹
2. pētījums		N=143	N=185
	ARK20	45 (31 %)	96 (52 %) ²
	ARK50	19 (13 %)	61 (33 %) ²
	ARK70	6 (4 %)	28 (15 %) ²
3. pētījums		N=40	N=40
	ARK20	15 (38 %)	28 (70 %) ³
	ARK50	5 (13 %)	17 (43 %) ³
	ARK70	2 (5 %)	9 (23 %) ³

¹ p ≤ 0,0001; ² p ≤ 0,001; ³ p ≤ 0,05

MTX - metotreksāts

3. pētījumā ARK20 atbildreakcija tikai ar rituksimabu ārstētiem pacientiem bija 65 %, salīdzinot ar 38 % tikai ar metotreksātu ārstētiem (p=0,025).

Ar rituksimabu ārstētiem pacientiem bija nozīmīgi lielāka slimības aktivitātes rādītāja (DAS28) samazināšanās, nekā pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar metotreksātu (vidējās DAS28 izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo lielumu – attiecīgi 1,9, salīdzinot ar 0,4, p < 0,0001). Laba vai vidēji laba atbildreakcija pēc Eiropas Pretreimatisma līgas (EULAR) kritērijiem izteikti vairāk tika sasniegta ar rituksimabu ārstētiem pacientiem, salīdzinājumā tikai ar metotreksātu ārstētiem pacientiem (10. tabula).

Rentgenogrāfiska atbildes reakcija

1. pētījumā, kas veikts pacientiem ar atbilstošu atbildes reakciju uz vienu vai vairākiem ANF inhibitoriem vai to nepanesību, strukturāls locītavas bojājums tika novērtēts rentgenoloģiski un izteikts kā modificēta kopējā *Sharp* un tā sastāvdaļu vērtējuma rādītāja izmaiņas, erozijas vērtējuma rādītāja un locītavas spraugas sašaurināšanās vērtējuma rādītāja izmaiņas. Pacientiem, kas sākotnēji saņēma rituksimabu/MTX, bija nozīmīgi mazāka rentgenogrāfiska progresēšana nekā pacientiem, kas sākotnēji saņēma tikai metotreksātu 56 nedēļas. No pacientiem, kas sākotnēji saņēma tikai metotreksātu, 81 % saņēma rituksimabu vai nu kā glābjošu terapiju 16. – 24. nedēļā, vai pētījuma paplašinājumā pirms 56. nedēļas. Lielākai daļai pacientu, kas saņēma sākotnēju ārstēšanu ar rituksimabu/MTX, nebija arī eroziju progresēšanas 56 nedēļu laikā (9. tabula).

9. tabula Vidējās rentgenogrāfiskās pārmaiņas 56 nedēļu laikā 1. pētījumā

	Placebo+MTX	Rituksimabs+MTX 2 x 1 g
1. pētījums	(n = 184)	(n = 273)
Kopējais <i>Sharp</i> vērtējuma rādītājs	2,31	1,00 p=0,0046
Eroziju vērtējuma rādītājs	1,32	0,59 p=0,0114
Locītavas spraugas sašaurināšanās vērtējuma rādītājs	0,99	0,41 p=0,0006
Pacientu daļa ar neerozīvu progresēšanu 56 nedēļu laikā	52 %	61 % p=0,0494

Dzīves kvalitātes rezultāti

Nozīmīga nespējas indeksa (HAQ-DI), noguruma (FACIT-F) samazināšanās (10. tabula) un fiziskās un psihiskās veselības daļas SF-36 uzlabošanās tika novērota pacientiem, kas ārstēti ar rituksimabu, salīdzinot ar pacientiem, kas ārstēti tikai ar metotreksātu (SF-36 fiziskam stāvoklim 5,8, salīdzinot ar 0,9, SF-36 psihiskam stāvoklim 4,7, salīdzinot ar 1,3, attiecīgi, 1. pētījumā).

10. tabula. Slimības aktivitāte un dzīves kvalitātes rezultāti 1. pētījuma 24. nedēļā

Atbildreakcija 24. nedēļā: izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli	Placebo+MTK ¹ N=201 vidēji (SN)	Rituksimabs+MTK ¹ N=298 vidēji (SN) pārmaiņa	p vērtība
EULAR labi/vidēji	22 %	65 %	
HAQ ²	-0,1 (0,5)	-0,4 (0,6)	<0,0001
FACIT-F ³	- 0,5 (9,8)	- 9,1 (11,3)	<0,0001

¹MTK ²Veselības novērtēšanas anketa (HAQ), ³Hroniskas slimības ārstēšanas funkcionāla novērtēšana (FACIT-F)

24. nedēļā visos trīs pētījumos ar rituksimabu ārstēto pacientu daļai bija klīniski būtiska uzlabošanās pēc HAQ-DI (definēta kā individuāla kopējā novērtējuma rādītāja samazināšanās > 0,25), kas bija lielāka nekā pacientiem, kas saņēma tikai metotreksātu.

Laboratoriska novērtēšana

Klīniskajos pētījumos kopumā 96/1039 (9,2 %) pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija pozitīvs CPHA tests pēc terapijas ar MabThera. Lielākai daļai pacientu CPHA rašanās nebija saistīta ar klīniskā stāvokļa pasliktināšanos vai ar paaugstinātu reakcijas risku uz turpmākām infūzijām. CPHA klātbūtne var būt saistīta ar reakcijas uz infūziju vai alergiskas reakcijas pasliktināšanos pēc otrās infūzijas turpmākos kursos. Turklāt vienā CPHA gadījumā novēroja B šūnu skaita nesamazināšanos pēc turpmākiem terapijas kursiem.

675 pacientiem klīniskos pētījumos tika novērotas šādas pārmaiņas antinukleārās antivielas (ANA) statusā pirms un pēc rituksimaba lietošanas: 26 % ANA no negatīva uz pozitīvu un 32 % ANA no pozitīva uz negatīvu. Jaunas autoimūnas slimības rašanās netika novērota.

Visos trīs pētījumos pacientiem ar pozitīvu reimatoīdo faktoru (RF) tika novērota nozīmīga reimatoīdā faktora koncentrācijas samazināšanās pēc ārstēšanas ar rituksimabu (45 – 64 % robežās).

Hiperurikēmija (3./4. pakāpes) radās 143/950 (15 %) pacientu, lielākoties pēc infūzijas 1. un/vai 15. dienā. Tā nebija saistīta ar kādiem klīniskiem simptomiem, un nevienam no šiem pacientiem neattīstījās nieru slimība.

Pēc ārstēšanas ar MabThera kopējā imūnglobulīna koncentrācija plazmā, kopējais limfocītu skaits un leukocīti kopumā palika normas robežās, izņemot pārejošu leukocītu skaita samazināšanos pirmās četrās nedēļās pēc terapijas. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu IgG antigēnam specifisku antivielu titri

pret cūciņām, masalām, vējbakām, tetanusa anatoksinu, gripu un streptokoka pneimokoku palika stabili 24 nedēļas pēc MabThera lietošanas.

Daudzkārtēju ārstēšanas kursu terapija

Pēc 24 nedēļas ilga dubultmaskēta salīdzinoša pētījuma perioda noslēguma pacientiem tika atļauts iesaistīties atklātā, ilgstošā novērojošā pētījumā. Pacienti saņēma turpmākus MabThera ārstēšanas kursus, kā nepieciešams saskaņā ar ārstējošā klīnicista slimības aktivitātes novērtējumu un neatkarīgi no perifēro B limfocītu skaita. Laika intervāls starp kursiem bija dažāds, un lielākā daļa pacientu saņēma turpmāku terapiju 6 – 12 mēnešus pēc iepriekšējā kursa. Dažiem pacientiem bija nepieciešama pat retāka atkārtota ārstēšana. Atbildreakcija uz turpmāku terapiju bija vismaz tāda pati kā turpinot ārstēšanu pēc sākumterapijas kursa, kā pierāda DAS28 pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju. Vidējās DAS28 pārmaiņas, salīdzinot ar oriģinālo sākotnējo lielumu: pirmais kurss -2,18, otrais kurss -2,75.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Ne-Hodžkina limfoma

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi 298 pacientiem ar NHL, kas saņēma vienu vai vairākas rituksimaba infūzijas monoterapijā vai kombinācijā ar CHOP terapiju (lietotas 100 – 500 mg/m² rituksimaba devas), populācijai tipisks nespecifiska klīrensa (CL₁), specifiskā klīrensa (CL₂), ko, iespējams, ietekmē B šūnas vai audzēja slogs, un centrālās daļas izkļiendes tilpuma (V₁) rādītāji bija attiecīgi 0,14 l/dienā, 0,59 l/dienā un 2,7 l. Noteiktais vidējais rituksimaba terminālais eliminācijas pusperiods bija 22 dienas (6,1 - 52 dienu robežās). Sākotnējais CD19 pozitīvu šūnu skaits un izmērāmais audzēja bojājuma lielums sekmēja zināmas rituksimaba CL₂ atšķirības datus par 161 pacientu, kas lietoja 375 mg/m² intravenozas infūzijas veidā 4 nedēļas. Pacientiem ar lielāku CD19 pozitīvu šūnu skaitu vai audzēja bojājumiem bija lielāks CL₂. Tomēr saglabājās liela individuālas atšķirības ietekme uz CL₂ pēc CD19 pozitīvu šūnu skaita un audzēja bojājuma lieluma korekcijas. V₁ atšķirību noteica ķermeņa virsmas laukums (KVL) un CHOP terapija. Šo V₁ (27,1 % un 19,0 %) atšķirību sekmēja KVL robežas (1,53 – 2,32 m²) un vienlaicīga CHOP terapija, respektīvi, tā bija relatīvi maza. Vecums, dzimums, rase un PVO veiktspējas statuss neietekmēja rituksimaba farmakokinētiku. Šīs analīzes liecina, ka rituksimaba devas pielāgošana jebkādam pārbaudītam saistītam kritērijam neietekmē rezultātu, nozīmīgi samazinot tā farmakokinētikas atšķirības.

Rituksimaba 375 mg/m² deva intravenozas infūzijas veidā 4 reizes ar nedēļas starplaiku 203 pacientiem ar NHL, kas nebija saņēmuši rituksimabu, radīja vidējo C_{max} pēc ceturtās infūzijas 486 µg/ml (77,5 – 996,6 µg/ml robežās). Rituksimabs bija nosakāms pacientu serumā 3 – 6 mēnešus pēc pēdējās zāļu ievadīšanas.

Lietojot 375 mg/m² rituksimaba intravenozas infūzijas veidā ar nedēļu ilgu starplaiku 8 reizes 37 pacientiem ar NHL, vidējā C_{max} palielinājās pēc katras secīgas infūzijas, sākot no vidēji 243 µg/ml (16 – 582 µg/ml robežās) pēc pirmās infūzijas līdz 550 µg/ml (171 – 1177 µg/ml robežās) pēc astotās infūzijas.

Rituksimaba farmakokinētiskās īpašības, lietojot 6 infūzijas pa 375 mg/m² kombinācijā ar 6 CHOP ķīmijterapijas cikliem, bija līdzīgas rituksimaba monoterapijā novērotām.

Hroniska limfoleikoze

Pirmajā ciklā i.v. infūzijas veidā tika ievadīti 375 mg/m² rituksimaba, devu palielinot līdz 500 mg/m² katrā nākamā ciklā, kopā 5 devas kombinācijā ar fludarabīnu un ciklofosfamīdu pacientiem ar HLL. Vidējā C_{max} (N=15) bija 408 µg/ml (97 – 764 µg/ml robežās) pēc piektās 500 mg/m² infūzijas, un vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 32 dienas (14 – 62 dienu robežās).

Reimatoīdais artrīts

Pēc divām intravenozām 1000 mg rituksimaba infūzijām ar divu nedēļu starplaiku vidējais terminālais pusperiods bija 20,8 dienas (robežās no 8,58 līdz 35,9 dienām), vidējais sistēmiskais klīrenss bija 0,23 l dienā (robežās no 0,091 līdz 0,67 l dienā) un vidējais līdzsvara stāvokļa izkļiedes tilpums bija 4,6 l (robežās no 1,7 līdz 7,51 l). Grupu farmakokinētiskas analīzes par vienādiem datiem deva līdzīgas vidējās vērtības sistēmiskam klīrensam un pusperiodam - attiecīgi 0,26 l dienā un 20,4 dienas. Grupu farmakokinētiskās analīzēs atklāja, ka ҶVL un dzimums bija nozīmīgākie saistītie kritēriji, lai izskaidrotu farmakokinētisku raksturlielumu atšķirības starp indivīdiem. Pēc pielāgošanas atbilstoši ҶVL vīriešiem bija lielāks izkļiedes tilpums un ātrāks klīrenss nekā sievietēm. No dzimuma atkarīgas farmakokinētiskas atšķirības nav uzskatāmas par klīniski būtiskām, un devas pielāgošana nav vajadzīga. Pēc intravenozas 500 un 1000 mg rituksimaba devas ievadīšanas divas reizes ar divu nedēļu starplaiku vidējā maksimālās koncentrācijas vērtība bija 183 µg/ml (robežās no 81,8 līdz 279 µg/ml) un 370 µg/ml (no 212 līdz 637 µg/ml) un vidējais pusperiods bija attiecīgi 17,9 dienas (robežās no 12,3 līdz 31,3 dienas) un 19,7 dienas (robežās no 12,3 līdz 34,6 dienas). Nav pieejami dati par farmakokinētiku pacientiem ar aknu vai nieru bojājumu. Nav pieejami dati par farmakokinētiku pacientiem, kas saņem daudzus ārstēšanas kursus. Farmakokinētiskie (FK) raksturlielumi, salīdzinot ar ANF neatbilstoši reaģējošās grupās pēc tādas pašas devu shēmas (2 x 1000 mg i/v ar 2 nedēļu starplaiku) bija līdzīgi vidējai maksimālajai koncentrācijai serumā – 369 µg/ml un vidējam terminālam pusperiodam – 19,2 dienas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Rituksimabs ir izteikti specifisks CD20 antigēnam uz B šūnām. Toksicitātes pētījumi ar *Macaca* sugas pērtiķiem neliecina par citu iedarbību kā gaidāmā farmakoloģiskā B šūnu skaita samazināšanās perifēriskās asinīs un limfātiskos audos.

Attīstības toksicitātes pētījumos, kas tika veikti ar *Macaca* sugas pērtiķiem, lietoja līdz 100 mg/kg lielu devu (ārstēšana 20 - 50 grūtniecības dienās) un neatklāja rituksimaba toksisku ietekmi uz augli. Tomēr tika novērota no devas atkarīga farmakoloģiska B šūnu skaita samazināšanās augļa limfoidos orgānos, kas saglabājās pēc dzimšanas, un tai pievienojās IgG līmeņa samazināšanās jaundzimušiem dzīvniekiem. B šūnu skaits šiem dzīvniekiem normalizējās 6 mēnešus pēc dzimšanas un netraucēja reakciju uz imunizāciju.

Rituksimaba kancerogēno īpašību, kā arī ietekmes uz tēviņu un mātīšu auglību noteikšanai nav veikti ilgstoši pētījumi ar dzīvniekiem. Mutagenitātes izpētei nav veikti standarta testi, jo šie testi nav attiecināmi uz aktīvās vielas molekulu. Tomēr preparāta īpašību dēļ nav domājams, ka rituksimabam varētu būt mutagēna iedarbība.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

nātrija citrāts
polisorbāts 80
nātrija hlorīds
nātrija hidroksīds
sālsskābe
ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Nav novērota nesaderība starp MabThera un polivinilhlorīda vai polietilēna maisījumiem vai infūzijās sistēmām.

6.3 Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

Sagatavotais MabThera infūziju šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 24 stundas, glabājot temperatūrā 2 °C-8 °C, un pēc tam 12 stundas istabas temperatūrā.

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavotais infūziju šķīdums jāievada nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par glabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un parasti glabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2 °C-8 °C temperatūrā, ja vien preparāta atšķaidīšana ir veikta, ievērojot aseptikas noteikumus.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargājot no gaismas.

Par atšķaidīta produkta uzglabāšanas nosacījumiem skatīt apakšpunktu 6.3

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs I hidrolītiskās klases stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni. Flakonā ir 100 mg rituksimaba 10 mililitros. Iepakojumā 2 flakoni.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

MabThera ir iesaiņots sterilos, konservantus nesaturošos, nepirogēniskos, vienreizējas lietošanas flakonos.

Aseptiskos apstākļos atvelciet nepieciešamo MabThera daudzumu un infūzijas maisiņā, kurā ir sterils, pirogēnus nesaturošs 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 5 % D-glikozes ūdens šķīdums, atšķaidiet līdz aprēķinātai rituksimaba koncentrācijai (1-4 mg/ml). Lai samaisītu šķīdumu, maisiņu lēnām apgāziet otrādi, lai izvairītos no putošanās. Jāuzmanās, lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti. Tā kā preparāts nesatur pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus, jāievēro aseptikas noteikumi. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai parenterāli lietojamie preparāti nesatur nogulsnes, un vai nav mainījusies to krāsa.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/98/067/001

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 1998. gada 2. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 20. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā <http://www.emea.europa.eu/>