

სამედიცინო გამოყენების ინსტრუქცია

მაბტერა®

MabThera®

რიტუქსიმაზი

1. აღწერილობა

1.1 წამლის თერაპიული/ფარმაკოლოგიური ჯგუფი

სიმსივნის საწინააღმდეგო (ანტინეოპლაზიური) საშუალება

ათქ კლასიფიკაციის კოდი: L01XC02

1.2 გამოშვების ფორმა

საინფუზიო ხსნარში გასახსნელი კონცენტრატი.

1.3 მიღების გზა

ინტრავენური (ი.ვ.) ინფუზია.

1.4 სტერილობა/რადიექტიული მდგომარეობა

სტერილური.

1.5 რაოდენობრივი და თვისობრივი შემაღვენლობა

აქტიური ინგრედიენტი: რიტუქსიმაზი.

მაბტერა/რიტუქსანი არის გამჭვირვალე, უფერო სითხე, რომლის მოწოდება ხდება სტერილურ, კონსერვანტებისგან თავისუფალ, აპროგენულ, ერთდოზიან ფლაკონებში.

ერთდოზიანი ფლაკონები. ფლაკონები შეიცავს 100 მგ/10 მლ და 500 მგ/50 მლ(რიტუქსიმაზს).

შემავსებლები: ნატრიუმის ციტრატი, პოლისორბატი 80, ნატრიუმის ქლორიდი, ნატრიუმის ჰიდროქსიდი, ქლორწყალბადმჟავა, საინექციო წყალი.

2. კლინიკური მონაცემები

2.1 თერაპიული ჩვენებები

არა-ჰოჯკინის ლიმფომა

მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობა ნაჩვენებია:

- მორეციდივე ან ქიმიოთერაპიის ტენტული დაბალი ხარისხის ან ფოლიკულური, CD20-დადებითი, B-უჯრედოვანი არა-ჰოჯკინის ლიმფომით დაავადებული პაციენტებისთვის.
- წინასწარ არანამკურნალები, III-IV სტადიის ფოლიკულური ლიმფომით დაავადებული პაციენტებისთვის ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში.
- ფოლიკულური ლიმფომით დაავადებული პაციენტებისთვის შემანარჩუნებელი თერაპიის სახით ინდუქციურ თერაპიაზე პასუხის შემდეგ.
- CD20-დადებითი დიფუზური B-მსხვილუჯრედოვანი არა-ჰოჯკინის ლიმფომით დაავადებული პაციენტებისთვის CHOP (ციკლოფოსფამიდი, დოქსორუბინი, ვინკრისტინი და პრედნიზოლონი) ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში.

ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია

მაბტერა/რიტუქსანი ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში ნაჩვენებია წინასწარ არანამკურნალები და მორეციდივე/რეფრაქტერული ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიით (ქლლ) დაავადებული პაციენტებისთვის.

რევმატოიდული ართრიტი

მაბტერა/რიტუქსანი მეტოტრექსატთან კომბინაციაში ნაჩვენებია მოზრდილი პაციენტებისთვის:

- საშუალო და მძიმე ფორმის აქტიური რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ, როდესაც დაავადების მამოდიფიცირებელ ანტირევმატიულ პრეპარატებზე, მათ შორის მეტოტრექსატზე, პასუხი იყო არაადეკვატური.
- საშუალო და მძიმე აქტიური რევმატოიდული ართრიტის მქონე იმ პაციენტების სამკურნალოდ, რომელთაც ჰქონდათ არაადეკვატური პასუხი ან

აუტანლობა სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის (სნფ) (TNF-tumor necrosis factor) ინჰიბიტორით მკურნალობის ერთ ან რამდენიმე რეჟიმზე.

აღმოჩნდა, რომ მაბტერა/რიტუქსანი, მეტოტრექსატთან კომბინაციაში მიღებისას, აფერხებს სახსრების დაზიანების პროგრესირების ტემპს, რისი განსაზღვრაც ხდება რენტგენოლოგიურად, აუმჯობესებს ფუნქციონალურ მდგომარეობას და იწვევს მნიშვნელოვან კლინიკურ გაუმჯობესებას.

ანცა-სთან ასოცირებული ვასკულიტები (აავ): გრანულომატოზური პოლიანგიიტი (ვეგენერის პოლიანგიიტი)(გპა) და მიკროსკოპული პოლიანგიიტი (მპა)

მაბტერა/რიტუქსანი გლუკოკორტიკოიდებთან კომბინაციაში ნაჩვენებია იმპაციენტები სსამკურნალოდ, რომლებსაც აქვთ ძალიან აქტიურად მიმდინარე გრანულომატოზური პოლიანგიიტი (ვეგენერის პოლიანგიიტი) და მიკროსკოპული პოლიანგიიტი (მპა).

2.2 დოზირება და მიღების წესი

ზოგადი

მაბტერა/რიტუქსანის შეყვანა უნდა მოხდეს ი.ვ. ინფუზიის სახით ცალკე კათეტერით, ისეთ გარემოში, სადაც დაუყოვნებლივ იქნება ხელმისაწვდომი სრული აღჭურვილობა რეანიმაციული ღონისძიებების ჩასატარებლად, გამოცდილი ჯანდაცვის მუსაკის ინტენსიური მეთვალყურეობის ქვეშ.

არ შეიძლება მომზადებული საინფუზიო ხსნარის ვენაში ნაკადურად ან ბოლუსის სახით შეყვანა.

სტანდარტული დოზირება

დაბალი ხარისხის ან არა-ჰოჯკინის ფოლიკულური ლიმფომა

მაბტერა/რიტუქსანის ყოველი ინფუზიის წინ ყოველთვის საჭიროა პრემედიკაცია, რომელიც მოიცავს ანალგეზიურ/სიცხის დამწვევ საშუალებას (მაგ., პარაცეტამოლი) და ანტიჰისტამინურ პრეპარატს (მაგ., დიფენჰიდრამინი). გლუკოკორტიკოიდებით პრემედიკაცია უნდა იქნას აგრეთვე გათვალისწინებული, კერძოდ იმ შემთხვევაში, თუ მაბტერა/რიტუქსანი სტეროიდის შემცველ ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში არ გამოიყენება (იხ. ქვემოთ, „სტანდარტული დოზირება“).

საწყისი თერაპია

მოზრდილი პაციენტებისთვის მონოთერაპიის სახით გამოყენებული მაბტერა/რიტუქსანის რეკომენდებული დოზირება არის 375 მგ/მ² სხეულის ზედაპირის ფართობზე (სზფ), ი.ვ. ინფუზიის გზით (იხ. ქვემოთ, ქვესექციები „საწყისი ინფუზია“ და „მომდევნო ინფუზიები“), კვირაში ერთხელ 4 კვირის განმავლობაში.

მაბტერა/რიტუქსანის რეკომენდებული დოზირება ნებისმიერ ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში არის 375 მგ/მ² სხეულის ზედაპირის ფართობზე თითოეული ციკლის დროს, სულ:

- 8 ციკლი R-CVP რეჟიმთან ერთად (21 დღე/ციკლში)
- 8 ციკლი R-MCP რეჟიმთან ერთად (28 დღე/ციკლში)
- 8 ციკლი R-CHOP რეჟიმთან ერთად (21 დღე/ციკლში); 6 ციკლი, თუ სრული რემისია იქნა მიღწეული 4 ციკლის შემდეგ.
- 6 ციკლი R-CHVP-ინტერფერონის რეჟიმთან ერთად (21 დღე/ციკლში)

მაბტერა/რიტუქსანის შეყვანა უნდა მოხდეს ყოველი ქიმიოთერაპიული ციკლის პირველ დღეს, სათანადო შემთხვევაში - ქიმიოთერაპიის სქემაში შემავალი გლუკოკორტიკოიდის ი.ვ. შეყვანის შემდეგ. *დოზირების კორექცია მკურნალობის პერიოდში*

მაბტერა/რიტუქსანის დოზის შემცირება რეკომენდებული არ არის. როდესაც მაბტერა/რიტუქსანი მიიღება ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში, ქიმიოთერაპიული წამლების დოზის შემცირებისას სტანდარტული სქემა უნდა იქნას გამოყენებული.

პირველი ინფუზია

საწყისი ინფუზიის რეკომენდებული სიჩქარეა 50 მგ/სთ; შემდგომში სიჩქარე შეიძლება გაიზარდოს 50 მგ/სთ-ით ყოველ 30 წთ-ში, 400 მგ/სთ მაქსიმალურ სიჩქარემდე.

მომდევნო ინფუზიები

მაბტერა/რიტუქსანის მომდევნო ინფუზიების დაწყება შეიძლება 100 მგ/სთ სიჩქარით და სიჩქარე შეიძლება გაიზარდოს 100 მგ/სთ-ით ყოველ 30 წთ-ში, 400 მგ/სთ მაქსიმალურ სიჩქარემდე.

ალტერნატიული 90-წუთიანი თანმიმდევრული ინფუზიები:

პაციენტებს, რომლებსაც 1-ელი ციკლის დროს ინფუზიასთან დაკავშირებული მე-3 ან მე-4 დონის გვერდითი მოვლენები არ აღენიშნებათ, შეიძლება მე-2 ციკლში ალტერნატიული 90-წუთიანი თანმიმდევრული ინფუზია ჩაუტარდეთ. ალტერნატიული ინფუზია შეიძლება დაიწყოს ისეთი სიჩქარით, რომ პირველი 30 წუთის მანძილზე საერთო დოზის 20%-ის შეყვანა მოხდეს, ხოლო საერთო დოზის დარჩენილი 80%-ის შეყვანა უნდა მოხდეს მომდევნო 60 წუთის მანძილზე, ისე, რომ ინფუზიის საერთო დრო 90 წუთი იყოს. პაციენტებს, რომლებიც მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიის (მე-2 ციკლი) პირველ 90 წუთს იტანენ, შეიძლება გაუგრძელდეთ მაბტერა/რიტუქსანის შემდგომი ინფუზიები 90-წუთიანი სიჩქარით მკურნალობის რეჟიმის დარჩენილი ნაწილისთვის (მე-6 ან მე-8 ციკლებამდე). პაციენტებს, რომლებსაც კლინიკურად მნიშვნელოვანი კარდიოვასკულარული დაავადება ან მე-2 ციკლის წინ მოცირკულირე ლიმფოციტების რიცხვი $> 5000/\text{მმ}^3$ აქვთ, 90-წუთიანი ინფუზია არ უნდა გაუკეთდეთ (იხ. სექციები 2.6.1 კლინიკური კვლევები [არასასურველი ეფექტები] და 3.1.2 კლინიკური/ეფექტიანობის შემსწავლელი კვლევები).

განმეორებითი მკურნალობა რეციდივის განვითარებისას

პაციენტებს, რომლებმაც უპასუხეს მაბტერა/რიტუქსანით საწყის მკურნალობას, კვლავ ჩაუტარდათ მკურნალობა მაბტერა/რიტუქსანით, დოზით 375 მგ/მ² სხეულის ზედაპირისფართობზე, ი.ე. ინფუზიის გზით, კვირაში ერთხელ 4 კვირის განმავლობაში (იხ განმეორებითი მკურნალობა, კვირაში ერთხელ 4 კვირის განმავლობაში).

შემანარჩუნებელი მკურნალობა

წინასწარ არანამკურნალებმა პაციენტებმა, რომლებმაც უპასუხეს მაბტერა/რიტუქსანით ინდუქციურ თერაპიას, შეიძლება ჩაიტარონ შემანარჩუნებელი თერაპია მაბტერა/რიტუქსანით, დოზით 375 მგ/მ² სხეულის ზედაპირის ფართობზე, ყოველ 2 თვეში ერთხელ, დაავადების პროგრესირებამდე, ან მაქსიმუმ 2 წლის განმავლობაში (12 ინფუზია). მორეციდივე რეფრაქტერულ პაციენტებს, ინდუქციურ მკურნალობაზე პასუხის შემდეგ, შეუძლიათ მიიღონ შემანარჩუნებელი თერაპია მაბტერა/რიტუქსანის 375 მგ/მ² სხეულის ზედაპირის ფართობზე დოზით, ყოველ 2 თვეში ერთხელ, დაავადების პროგრესირებამდე, ან მაქსიმუმ 2 წლის განმავლობაში.

დიფუზური B-მსხვილუჯრედოვანი არა-ჰოჯკინის ლიმფომა

მაბტერა/რიტუქსანი უნდა იქნას გამოყენებული CHOP (ციკლოფოსფამიდი, დოქსორუბინი, პრედნიზონი და ვინკრისტინი) ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში. მაბტერა/რიტუქსანის რეკომენდებული დოზირება არის 375 მგ/მ² სხეულის ზედაპირისფართობზე, შეიყვანება ყოველი ქიმიოთერაპიული ციკლის პირველ დღეს, 8 ციკლის განმავლობაში, CHOP-ის სქემაში შემავალი გლუკოკორტიკოიდის ი.ვ. შეყვანის შემდეგ. CHOP-ის სხვა კომპონენტების მიცემა უნდა მოხდეს მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიის შემდეგ (იხ. ქვემოთ, ქვესექციები: „საწყისი ინფუზია“ და „მომდევნო ინფუზიები“).

დოზირების კორექცია მკურნალობის პერიოდში

მაბტერა/რიტუქსანის დოზის შემცირება რეკომენდებული არ არის. როდესაც მაბტერა/რიტუქსანი მიიღება ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში, ქიმიოთერაპიული წამლების დოზის შემცირებისას სტანდარტული სქემა უნდა იქნას გამოყენებული.

პირველი ინფუზია

საწყისი ინფუზიის რეკომენდებული სიჩქარეა 50 მგ/სთ; შემდგომში სიჩქარე შეიძლება გაიზარდოს 50 მგ/სთ-ით ყოველ 30 წთ-ში, 400 მგ/სთ მაქსიმალურ სიჩქარემდე.

მომდევნო ინფუზიები

მაბტერა/რიტუქსანის მომდევნო ინფუზიების დაწყება შეიძლება 100 მგ/სთ სიჩქარით და სიჩქარე შეიძლება გაიზარდოს 100 მგ/სთ-ით ყოველ 30 წთ-ში, 400 მგ/სთ მაქსიმალურ სიჩქარემდე.

ალტერნატიული 90-წუთიანი თანმიმდევრული ინფუზიები:

პაციენტებს, რომლებსაც 1-ელი ციკლის დროს ინფუზიასთან დაკავშირებული მე-3 ან მე-4 დონის გვერდითი მოვლენები არ აღენიშნებათ, შეიძლება მე-2 ციკლში ალტერნატიული 90-წუთიანი თანმიმდევრული ინფუზია ჩაუტარდეთ. ალტერნატიული ინფუზია შეიძლება დაიწყოს ისეთი სიჩქარით, რომ პირველი 30 წუთის მანძილზე საერთო დოზის 20%-ის შეყვანა მოხდეს, ხოლო საერთო დოზის დარჩენილი 80%-ის შეყვანა უნდა მოხდეს მომდევნო 60 წუთის მანძილზე, ისე, რომ ინფუზიის საერთო დრო 90 წუთი იყოს. პაციენტებს, რომლებიც

მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიის (მე-2 ციკლი) პირველ 90 წუთს იტანენ, შეიძლება გაუგრძელდეთ მაბტერა/რიტუქსანის შემდგომი ინფუზიები 90-წუთიანი სიჩქარით მკურნალობის რეჟიმის დარჩენილი ნაწილისთვის (მე-6 ან მე-8 ციკლებამდე). პაციენტებს, რომლებსაც კლინიკურად მნიშვნელოვანი კარდიოვასკულარული დაავადება ან მე-2 ციკლის წინ მოცირკულირე ლიმფოციტების რიცხვი $> 5000/\text{მმ}^3$ აქვთ, 90-წუთიანი ინფუზია არ უნდა გაუკეთდეთ (იხ. სექციები 2.6.1 კლინიკური კვლევები [არასასურველი ეფექტები] და 3.1.2 კლინიკური/ეფექტიანობის შემსწავლელი კვლევები).

ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია

ქლლ-ით დაავადებული პაციენტებისთვის პროფილაქტიკური მიზნით რეკომენდებულია ადეკვატური ჰიდრატაცია და ურიკოსტატიკების მიღების დაწყება თერაპიის დაწყებამდე 48 სთ-ით ადრე, სიმსივნის ლიზისის სინდრომის რისკის შესამცირებლად. ქლლ-ით დაავადებული იმ პაციენტებისთვის, რომელთა ლიმფოციტების რაოდენობა $> 25 \times 10^9/\text{ლ}$, რეკომენდებულია 100 მგ პრედნიზონის/პრედნიზოლონის ი.ვ. შეყვანა უშუალოდ მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიის წინ, ინფუზიასთან დაკავშირებული მწვავე რეაქციების და ციტოკინების გამონთავისუფლების სინდრომის სიხშირის და/ან სიმძიმის შესამცირებლად.

წინასწარ არანამკურნალევი და მორეციდივე/რეფრაქტერული პაციენტებისთვის მაბტერა/რიტუქსანის რეკომენდებული დოზირება, ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში, არის $375 \text{ მგ}/\text{მ}^2$ სხეულის ზედაპირის ფართობზე, პირველი ქიმიოთერაპიული ციკლის პირველ დღეს, შემდგომში $500 \text{ მგ}/\text{მ}^2$ სხეულის ზედაპირისფართობზე ყოველი მომდევნო ციკლის პირველ დღეს, სულ 6 ციკლის განმავლობაში (იხ. სექცია 3.1.2 კლინიკური/ეფექტიანობის შემსწავლელი კვლევები). ქიმიოთერაპიული პრეპარატების შეყვანა უნდა მოხდეს მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიის შემდეგ.

პირველი ინფუზია

საწყისი ინფუზიის რეკომენდებული სიჩქარეა 50 მგ/სთ; შემდგომში სიჩქარე შეიძლება გაიზარდოს 50 მგ/სთ-ით ყოველ 30 წთ-ში, 400 მგ/სთ მაქსიმალურ სიჩქარემდე.

მომდევნო ინფუზიები

მაბტერა/რიტუქსანის მომდევნო ინფუზიების დაწყება შეიძლება 100 მგ/სთ სიჩქარით და სიჩქარე შეიძლება გაიზარდოს 100 მგ/სთ-ით ყოველ 30 წთ-ში, 400 მგ/სთ მაქსიმალურ სიჩქარემდე.

დოზირების კორექცია მკურნალობის პერიოდში

მაბტერა/რიტუქსანის დოზის შემცირება რეკომენდებული არ არის. როდესაც მაბტერა/რიტუქსანი მიიღება ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში, ქიმიოთერაპიული წამლების დოზის შემცირებისას სტანდარტული სქემა უნდა იქნას გამოყენებული.

რევმატოიდული ართრიტი

მაბტერა/რიტუქსანის ყოველი ინფუზიის წინ ყოველთვის საჭიროა პრემედიკაცია, რომელიც მოიცავს ანალგეზიურ/სიცხის დამწვევ საშუალებას (მაგ., პარაცეტამოლი) და ანტიჰისტამინურ პრეპარატს (მაგ., დიფენჰიდრამინი).

ასევე, უნდა დაინიშნოს პრემედიკაცია გლუკოკორტიკოიდებით, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების სიხშირის და სიმძიმის შემცირების მიზნით. პაციენტებს უნდა გაუკეთდეთ 100 მგ ი/ვ მეთილპრედნიზოლონი, რომელიც მაბტერა/რიტუქსანის თითოეულ ინფუზიამდე 30 წუთით ადრე დასრულდება (იხ. სექცია 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

მაბტერა/რიტუქსანის კურსი მოიცავს ორ, 1000 მგ-იან ი.ვ. ინფუზიას. მაბტერა/რიტუქსანის რეკომენდებული დოზირება არის 1000 მგ, ი.ვ. ინფუზიის გზით, რომელსაც მოყვება მეორე 1000 მგ-ის ინფუზია ორი კვირის შემდეგ.

შემდგომი კურსების ჩატარების საჭიროება უნდა განისაზღვროს წინა კურსიდან 24 კვირის შემდეგ, განმეორებითი მკურნალობის სახით, ნარჩენი მოვლენების არსებობის ან DAS28-ESR-ის მიხედვითდაავადების აქტიურობის ინდექსის დონის 2,6-ზე მაღლა დაბრუნების საფუძველზე (მკურნალობა რემისიამდე) (იხ. სექცია 3.1.2 კლინიკური/ეფექტიანობის შემსწავლელი კვლევები რევმატოიდული ართრიტის დროს). პაციენტებს შემდგომი კურსების მიღება წინა კურსიდან მხოლოდ 16 კვირის გასვლის შემდეგ შუძლიათ.

პაციენტებმა უნდა მიიღონ ი.ვ. 100 მგ მეთილპრედნიზოლონი მაბტერა/რიტუქსანის ორივე ინფუზიის დაწყებამდე 30 წთ-ით ადრე, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების სიხშირის და სიმძიმის შემცირების მიზნით (იხ. სექცია 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

ყოველი კურსის პირველი ინფუზია

ინფუზიის რეკომენდებული საწყისი სიჩქარე არის 50 მგ/სთ; პირველი 30 წთ-ის შემდეგ ის შეიძლება გაიზარდოს 50 მგ/სთ-ით ყოველ 30 წთ-ში, 400 მგ/სთ მაქსიმალურ სიჩქარემდე.

ყოველი კურსის მეორე ინფუზია

მაბტერა/რიტუქსანის შემდგომი დოზების ინფუზია შეიძლება 100 მგ/სთ საწყისი სიჩქარით და სიჩქარე შეიძლება გაიზარდოს 100 მგ/სთ-ით ყოველ 30 წთ-ში, 400 მგ/სთ მაქსიმალურ სიჩქარემდე.

ანცა-სთან ასოცირებული ვასკულიტები(აავ): გრანულომატოზური პოლიანგიიტი (ვეგენერის პოლიანგიიტი)(გპა) და მიკროსკოპული პოლიანგიიტი (მპა)

მაბტერა/რიტუქსანის ყოველი ინფუზიის წინ ყოველთვის საჭიროა პრემედიკაცია, რომელიც მოიცავს ანალგეზიურ/სიცხის დამწვევ საშუალებას (მაგ., პარაცეტამოლი) და ანტიჰისტამინურ პრეპარატს (მაგ., დიფენჰიდრამინი).

მაბტერა/რიტუქსანის რეკომენდებული დოზირება აავ-ის მკურნალობისთვის არის 375 მგ/მ² სხეულის ზედაპირის ფართობზე ი.ვ. ინფუზიის გზით, კვირაში ერთხელ, 4 კვირის განმავლობაში.

ვასკულიტის მძიმე სიმპტომების სამკურნალოდ მაბტერა/რიტუქსანთან კომბინაციაში რეკომენდებულია ი.ვ. მეთილპრედნიზოლონი დღეში 1000 მგ 1-დან 3 დღემდე, შემდგომ პერორულად მისაღები პრედნიზონი 1 მგ/კგ/დღეში (არა უმეტეს 80 მგ/დღეში და დოზის რამდენადაც შეიძლება სწრაფი კლებით კლინიკური საჭიროებიდან გამომდინარე) მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის პერიოდში და მის შემდეგ.

პირველი ინფუზია

მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიის რეკომენდებული საწყისი სიჩქარე არის 50 მგ/სთ; შემდგომ, სიჩქარე შეიძლება გაიზარდოს 50 მგ/სთ-ით ყოველ 30 წთ-ში, 400 მგ/სთ მაქსიმალურ სიჩქარემდე.

შემდგომი ინფუზიები

მაბტერა/რიტუქსანის შემდგომი ინფუზიები შეიძლება დაწყებულ იქნას 100 მგ/სთ სიჩქარით და გაიზარდოს 100 მგ/სთ-ით ყოველ 30 წუთში, 400 მგ/სთ მაქსიმალურ

სიჩქარემდე. აავ-ის მქონე პაციენტებისთვის, საჭიროებისდა მიხედვით, რეკომენდებულია პნევმოცისტური პნევმონიის (PCP) (*pneumocystis jiroveci* სახეობის სოკოთი გამოწვეული პნევმონიის) პროფილაქტიკა მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის პერიოდში და მის შემდეგ.

2.2.2 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები

ბავშვები და მოზარდები:

პედიატრიულ პაციენტებში მაბტერა/რიტუქსანის უსაფრთხოება და ეფექტურობა დადგენილი არ არის.

ხანდაზმულები:

ხანდაზმული (>65 წლის ასაკის) პაციენტებისთვის დოზირებაში კორექციის შეტანის საჭიროება არ არსებობს.

2.3 უკუჩვენებები

მაბტერა/რიტუქსანი უკუნაჩვენებია იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ ზემოქმედებლობა რიტუქსიმამის, პრეპარატში შემავალი რომელიმე დამხმარე ნივთიერების, ან თავის ცილების მიმართ.

2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

2.4.1 ზოგადი

მიკვლევადობის გაუმჯობესების მიზნით ბიოლოგიური პრეპარატების სავაჭრო სახელწოდება გარკვევით უნდა იყოს ჩაწერილი ავადმყოფის სამედიცინო ისტორიაში.

არა-ჰოჯკინის ლიმფომით და ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიით დაავადებული პაციენტები:

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

მაბტერა/რიტუქსანთან ასოცირებულია ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები, რაც ციტოკინების და/ან სხვა ქიმიური მედიატორების გამონთავისუფლებით უნდა იყოს გამოწვეული. ციტოკინების გამოთავისუფლების სინდრომიში შეიძლება კლინიკურად არ განსხვავდებოდეს ალერგიული რეაქციებისგან. ფატალური გამოსავლის მქონე ინფუზიასთან დაკავშირებული მძიმე რეაქციები აღინიშნა

პოსტმარკეტინგული გამოყენების დროს. ინფუზიასთან დაკავშირებული მძიმე რეაქციები, რომლებიც ჩვეულებრივ მაბტერა/რიტუქსანის პირველი ინფუზიის დაწყების შემდეგ 30 წთ-დან 2 სთ-ის განმავლობაში ვლინდებოდა, *ფილტვისმიერი მოვლენებით* ხასიათდებოდა და ზოგიერთ შემთხვევაში მოიცავდა *სიმსივნის სწრაფ ლიზის* და *სიმსივნის ლიზისის სინდრომის ნიშნებს* ცხელებასთან, შემცივნებასთან, კანკალთან, ჰიპოტენზიასთან, ჭინჭრის ციებასთან, ანგიონევროზულ შემუშებასთან და სხვა სიმპტომებთან ერთად (იხ. სექციები 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები და 2.6 არასასურველი ეფექტები). ინფუზიასთან დაკავშირებული მძიმე რეაქციების განვითარების უფრო მაღალი რისკის ქვეშ შეიძლება იმყოფებოდნენ პაციენტები მაღალი სიმსივნური დატვირთვით ან მოცირკულირე სიმსივნური უჯრედების დიდი რაოდენობით ($>25 \times 10^9$), როგორებიც არიან **ქლლ**-ით და მანტიის ზონის უჯრედების ლიმფომით დაავადებული პაციენტები.

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები, ჩვეულებრივ, შექცევადია და ქრება ინფუზიის შეწყვეტასთან ერთად. ინფუზიასთან დაკავშირებული მძიმე რეაქციების მკურნალობა რეკომენდებულია დიფენჰიდრამინით და აცეტამინოფენით. შეიძლება დაინიშნოს დამატებითი მკურნალობა ბრონქოდილატატორებით და მარილოვანი ხსნარების ი.ვ. ინფუზიით. უმეტეს შემთხვევაში, სიმპტომების სრულად გაქრობის შემდეგ, მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზია შეიძლება განახლდეს 50 %-ით შემცირებული სიჩქარით (მაგ., 100 მგ/სთ-ის ნაცვლად 50 მგ/სთ-ით). პაციენტების უმრავლესობამ, რომლებსაც ინფუზიასთან დაკავშირებული სიცოცხლისთვის არასაშიში რეაქციები გამოუვლინდათ, შეძლეს მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის სრული კურსის ჩატარება. პაციენტების მომდევნო მკურნალობას, არასასურველი ნიშნების და სიმპტომების ბოლომდე გაქრობის შემდეგ, იშვიათად მოყვა ინფუზიასთან დაკავშირებული მძიმე რეაქციების გამეორება. ცილოვანი პრეპარატების ინტრავენური შეყვანის შემდეგ პაციენტებში აღწერილია ანაფილაქსიური და სხვა ალერგიული რეაქციები. ეპინეფრინი, ანტიჰისტამინური პრეპარატები და გლუკოკორტიკოიდები ხელმისაწვდომი უნდა იყოს დაუყოვნებლივ გამოყენებისთვის მაბტერა/რიტუქსანზე ალერგიული რეაქციის განვითარების შემთხვევისთვის.

პაციენტებს, რომელთაც მოცირკულირე სიმსივნური უჯრედების დიდი რაოდენობა ($>25 \times 10^9$) ან მაღალი სიმსივნური დატვირთვა აღენიშნებათ, როგორც მაგალითად **ქლლ**-ით ან მანტიის ზონის უჯრედების ლიმფომით დაავადებულ პაციენტებს, რომლებიც ინფუზიასთან დაკავშირებული განსაკუთრებით მძიმე რეაქციების განვითარების უფრო მაღალი რისკის ქვეშ შეიძლება იმყოფებოდნენ, მკურნალობა

მხოლოდ უკიდურესი სიფრთხილით უნდა ჩაუტარდეთ. ეს პაციენტები განსაკუთრებით მკაცრ მონიტორინგს პირველი ინფუზიის დროს საჭიროებენ. ამ პაციენტებისთვის მიზანშეწონილია პირველი ინფუზიის დროს შედარებით დაბალი სიჩქარის გამოყენება ან დოზის გადანაწილება ორ დღეზე პირველი ციკლის პერიოდში და ნებისმიერი შემდგომი ციკლის დროს, თუ ლიმფოციტების რაოდენობა კვლავ $>25 \times 10^9/\text{ლ}$ იქნება. *ზემგრძნობელობა / ანაფილაქსია*

პროტეინების ინტრავენური შეყვანის შემდეგ პაციენტებში აღწერილია ანაფილაქსიური და სხვა ალერგიული რეაქციები. ეპინეფრინი, ანტიჰისტამინური პრეპარატები და გლუკოკორტიკოიდები ხელმისაწვდომი უნდა იყოს დაუყოვნებლივ გამოყენებისთვის მაბტერა/რიტუქსანზე ივ ალერგიული რეაქციის განვითარების შემთხვევისთვის.

ფილტვისმიერი მოვლენები

ფილტვისმიერი მოვლენები მოიცავდა ჰიპოქსიას, ფილტვის ინფილტრატებს და მწვავე სუნთქვით უკმარისობას. ზოგიერთ ამ გართულებას წინ უსწრებდა ძლიერი ბრონქოსპაზმი და ქოშინი. ზოგ შემთხვევაში სიმპტომები თანდათან უარესდებოდა დროის მანძილზე, ზოგ შემთხვევაში კი, კლინიკური გაუარესება საწყისი გაუმჯობესების შემდეგ ვითარდებოდა. ამიტომ, ის პაციენტები, რომლებსაც ფილტვისმიერი მოვლენები ან ინფუზიასთან დაკავშირებული სხვა მძიმე სიმპტომები გამოაჩნდებათ, საჭიროებენ მუდმივ მონიტორინგს ამ სიმპტომების სრულ გაქრობამდე. ფილტვის უკმარისობის ანამნეზის ან ფილტვში სიმსივნური ინფილტრაციის მქონე პაციენტები ცუდი გამოსავლის გაზრდილი რისკის ქვეშ იმყოფებიან და მათი მკურნალობა მეტი სიფრთხილით უნდა წარიმართოს. მწვავე სუნთქვით უკმარისობას შეიძლება თან სდევდეს ისეთი მოვლენები, როგორცაა ფილტვების ინტერსტიციული ინფილტრაცი ან შემუპება, რაც გულმკერდის რენტგენოლოგიური გამოკვლევით ვლინდება. სინდრომი, ჩვეულებრივ, თავს იჩენს პირველი ინფუზიის დაწყებიდან ერთ ან ორ საათში. მძიმე ფილტვისმიერი გართულებების გამოვლენისთანავე პაციენტს სასწრაფოდ უნდა შეუწყდეს ინფუზია (იხ სექცია 2.2 დოზირება და მიღების წესი) და დაეწყოს ინტენსიური სიმპტომური მკურნალობა.

სიმსივნის სწრაფი ლიზისი

მაბტერა/რიტუქსანი ხელს უწყობს კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების CD20-დადებითი უჯრედების ლიზისს. სიმსივნის ლიზისის სინდრომისთვის

დამახასიათებელი ნიშნების და სიმპტომების (მაგ., ჰიპერურიკემია, ჰიპერკალემია, ჰიპოკალცემია, ჰიპერფოსფატემია, თირკმლების მწვავე უკმარისობა, ლაქტატდეჰიდროგენაზის მომატება) განვითარება მაბტერა/რიტუქსანის პირველი ინფუზიის შემდეგ აღწერილ იქნა იმ პაციენტებში, რომელთაც მოცირკულირე ავთვისებიანი ლიმფოციტების რაოდენობის მაღალი მაჩვენებელი ჰქონდათ. სიმსივნის სწრაფი ლიზისის რისკის ქვეშ მყოფი პაციენტებისთვის [მაგ., პაციენტები მაღალი სიმსივნური დატვირთვით ან ავთვისებიანი მოცირკულირე ლიმფოციტების რაოდენობის მაღალი მაჩვენებლით [$>25 \times 10^9/\text{ლ}$], როგორებიც არიან ქლლ-ით და მანტიის უჯრედების ლიმფომით დაავადებული პაციენტები], მიზანშეწონილია სიმსივნის ლიზისის სინდრომის პროფილაქტიკა. ეს პაციენტები საგულდაგულო მეთვალყურეობას და სათანადო ლაბორატორულ კონტროლს საჭიროებენ. პაციენტებს, რომლებსაც სიმსივნის სწრაფი ლიზისის სინდრომისთვის დამახასიათებელი ნიშნები და სიმპტომები განუვითარდებათ, წამლებით შესაბამისი მკურნალობა უნდა ჩაუტარდეთ. შემთხვევათა შეზღუდულ რაოდენობაში დანიშნულ იქნა მაბტერა/რიტუქსანით შემდგომი თერაპია სლს-ის პროფილაქტიკურ თერაპიასთან ერთად სლს-ის მკურნალობის და მისი ნიშნების და სიმპტომების სრული გაქრობის შემდეგ.

კარდიოვასკულური მოვლენები.

მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიის დროს მოსალოდნელია ჰიპოტენზიის განვითარება, ამიტომ, საჭიროა ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატების მიღებისგან თავის შეკავება მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიის დაწყებამდე 12 სთ-ის განმავლობაში და ინფუზიის მიმდინარეობის დროს. მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობისას გამოვლინდა სტენოკარდიული შეტევის ან ისეთი არითმიის შემთხვევები, როგორცაა წინაგულების თრთოლვა და ფიბრილაცია. ამიტომ ის პაციენტები, რომლებსაც ანამნეზშიგულის დაავადება აღენიშნებათ, საჭიროებენ ინტენსიურ მეთვალყურეობას.

სისხლის ანალოზის კონტროლი

მიუხედავად იმისა, რომ მაბტერა/რიტუქსანი მონოთერაპიისდროს მიელოსუპრესიულ მოქმედებას არ ავლენს, საჭიროა სიფრთხის გამოჩენა იმ პაციენტების მკურნალობისსაკითხის გადაჭრის დროს, რომლებსაც ნეიტროფილების რაოდენობა $< 1.5 \times 10^9/\text{ლ}$ და/ან თრომბოციტების რაოდენობა $< 75 \times 10^9/\text{ლ}$ აქვთ, ვინაიდან კლინიკური გამოცდილება ასეთ პაციენტებში შეზღუდულია. მაბტერა/რიტუქსანი გამოყენებული იყო იმ პაციენტებში, რომლებმაც ძვლის ტვინის

აუტოლოგიური ტრანსპლანტაცია ჩაიტარეს და სხვა რისკის ჯგუფებში ძვლის ტვინის ფუნქციის სავარაუდო დაქვეითებით, რასაც მიელოტოქსიურობის გამოწვევა არ მოყვლია.

მაბტერა/რიტუქსანით მონოთერაპიის დროს გასათვალისწინებელია სისხლის სრული საერთო ანალიზის, მათ შორის, თრომბოციტების რაოდენობის რეგულარული კონტროლის აუცილებლობა. მაბტერა/რიტუქსანის CHOP ან CVP ქიმიოთერაპიასთან კომბინირების დროს სისხლის სრული საერთო ანალიზის რეგულარული კონტროლი ჩვეული სამედიცინო პრაქტიკის მიხედვით უნდა განხორციელდეს.

ინფექციები

მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის დაწყება არ შეიძლება მძიმედ მიმდინარე აქტიური ინფექციების მქონე პაციენტებისთვის.

B ჰეპატიტი

რიტუქსიმაბის მიღების ფონზე აღწერილია B ჰეპატიტის რეაქტივაციის შემთხვევები, მათ შორის ფულმინანტური მიმდინარეობის ჰეპატიტები, რიგ შემთხვევაში ფატალური გამოსავლით. უმეტეს შემთხვევაში, რიტუქსიმაბთან ერთად პაციენტები იტარებდნენ ციტოტოქსიურ ქიმიოთერაპიულ მკურნალობასაც. აღწერილი შემთხვევების განვითარება განპირობებული იყო როგორც ძირითადი დაავადების სტადიით, ასევე ციტოტოქსიური ქიმიოთერაპიით.

ყველა პაციენტს მაბტერა/რიტუქსანის მკურნალობის დაწყებამდე აუცილებლად უნდა ჩაუტარდეს B ჰეპატიტის ვირუსის (HBV) სკრინინგი ადგილობრივი გაიდლაინების მიხედვით. აქტიური B ჰეპატიტის მქონე პაციენტებს არ უნდა ჩაუტარდეთ მკურნალობა მაბტერა/რიტუქსანით. სეროპოზიტიური B ჰეპატიტის შემთხვევაში აუცილებელია ჰეპატოლოგის კონსულტაცია მკურნალობის დაწყებამდე და B ჰეპატიტის რეაქტივაციის პრევენციის მიზნით აუცილებელია პაციენტების მუდმივი მონიტორინგი და მართვა ადგილობრივი სამედიცინო სტანდარტების შესაბამისად.

პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია (პმლ)

აჰლ-ით და ქლლ-ით დაავადებულ პაციენტებში მაბტერა/რიტუქსანის გამოყენების პერიოდში დაფიქსირებულ იქნა პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათიის შემთხვევები (*იხ სექცია 2.6 არასასურველი ეფექტები და 2.6.2 პოსტმარკეტინგული გამოცდილება*). პაციენტების უმრავლესობა

მაბტერა/რიტუქსანს ღებულობდა ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში ან ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციასთან ერთად. აჰლ-ით ან ქლლ-ით დაავადებული პაციენტების მკურნალობის დროს ექიმებმა უნდა გაითვალისწინონ პმლ იმ პაციენტების დიფერენციალური დიაგნოზის გატარებისას, რომლებსაც ნევროლოგიური სიმპტომები აღენიშნებათ და კლინიკური მდგომარეობის მიხედვით გადაწყვიტონ ნევროლოგის კონსულტაციის საკითხი.

კანის რეაქციები

აღწერილია კანის მძიმე რეაქციები, როგორცაა ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზი და სტივენს-ჯონსის სინდრომი ზოგიერთ შემთხვევაში ლეთალური გამოსავლით (იხ. გვერდითი მოვლენებ 2.6.2 პოსტმარკეტინგული გამოცდილება). ასეთ შემთხვევაში უნდა შეწყდესწამლის მიღება დამკურნალობის განახლებამდე ყოველ ცალკეულ შემთხვევაში ზედმიწევნით უნდა შეფასდეს რისკი/სარგებელის თანაფარდობა.

იმუნიზაცია

მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის შემდეგ ცოცხალი ვირუსის ვაქცინებით იმუნიზაციის უსაფრთხოება შესწავლილი არ ყოფილა და ცოცხალი ვირუსის ვაქცინებით იმუნიზაცია რეკომენდებული არ არის.

მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებს შეიძლება ჩაუტარდეთ არა-ცოცხალი ვაქცინაციები. თუმცა არა-ცოცხალ ვაქცინაციებზე პასუხის სიხშირე შეიძლება ნაკლები იყოს. არარანდომიზებულ კვლევაში დაბალი ხარისხის არა-ჰოჯკინის ლიმფომის რეციდივის მქონე პაციენტებს, რომლებიც მაბტერა/რიტუქსანით მონოთერაპიაზე იმყოფებოდნენ, ჯანმრთელ არანამკურნალევ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებისას პასუხის შედარებით დაბალი სიხშირე აღმოაჩნდათ ტეტანუსის ანტიგენით (16% vs 81%) და ფისურელას (ზღვის მოლუსკის სახეობა) ჰემოციანინის (KLH – Keyhole Limpet Haemocyanin) ნეოანტიგენით ვაქცინაციაზე (4% vs 69%, როდესაც განისაზღვრებოდა ანტისხეულის ტიტრის 2-ჯერ მეტად გაზრდისას) .

ანტიგენების პანელის (პნევმოკოკი, A ტიპის გრიპის ვირუსი, ყბაყურა, წითურა, ჩუტყვავილა) საწინააღმდეგო ანტისხეულების საშუალო პრეთერაპიული ტიტრების შენარჩუნება მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის შემდეგ მინიმუმ 6 თვის განმავლობაში ხდებოდა.

პაციენტები რევმატოიდული ართრიტით და პაციენტები ანტი- ნეიტროფილურ ციტოპლაზმურ ანტისხეულთან (ანცა) ასოცირებული ვასკულიტით (აავ)

რევმატოიდული ართრიტის და ანცა-თან ასოცირებული ვასკულიტის გარდა სხვა აუტოიმუნური დაავადებების მკურნალობაში მაბტერა/რიტუქსანის ეფექტურობა და უსაფრთხოება დადგენილი არ არის.

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობასთან ასოცირდება ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები (იღრ), რომლებიც ციტოკინების და/ან სხვა ქიმიური მედიატორების გამონთავისუფლებით უნდა იყოს გამოწვეული. რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში ი.ვ. შეყვანილი გლუკოკორტიკოიდებით პრემედიკაციამ მნიშვნელოვნად შეამცირა ამ მოვლენების სიხშირე და სიმძიმე (*იხ. სექცია 2.6 არასასურველი ეფექტები*). აავ-ის მქონე პაციენტებში მაბტერა/რიტუქსანი ეძლეოდათ ი.ვ. გლუკოკორტიკოიდების უფრო მაღალ დოზებთან კომბინაციაში (*იხ. სექცია 2.2 დოზირება და მიღების გზები*), რასაც შეეძლო შეემცირებინა ამ მოვლენების განვითარების სიხშირე და სიმძიმე.

რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში რეგისტრირებული ინფუზიური მოვლენების უმეტესობა მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის იყო. ყველაზე ხშირი სიმპტომები იყო თავის ტკივილი, ქავილი, ყელის გაღიზიანება, ჰიპერემია, გამონაყარი, ჭინჭრის ციება, ჰიპერტენზია და ჰიპერთერმია. ჩვეულებრივ, იმ პაციენტების პროცენტული რაოდენობა, რომლებსაც ინფუზიასთან დაკავშირებული რომელიმე რეაქცია განუვითარდათ, უფრო მაღალი იყო მკურნალობის ნებისმიერი კურსის პირველი ინფუზიის შემდეგ, ვიდრე მეორე ინფუზიის შემდეგ. მაბტერა/რიტუქსანის მომდევნო ინფუზიები შედარებით უკეთ აიტანებოდა პაციენტების მიერ, ვიდრე საწყისი ინფუზია. ინფუზიასთან დაკავშირებული მძიმე რეაქციები განუვითარდა პაციენტების 1%-ზე ნაკლებს და მათ შორის უმეტესი ნაწილი აღინიშნა პირველი კურსის პირველი ინფუზიის დროს (*იხ. სექცია 2.6 არასასურველი ეფექტები*). აღწერილი რეაქციები, ჩვეულებრივ, შექცევადი იყო და ქრებოდა მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიის სიჩქარის შემცირებისას ან შეწყვეტისას და საჭიროების მიხედვით სიცხის დამწვევი და ანტიჰისტამინური პრეპარატების, ზოგჯერ ჟანგბადის, მარილოვანი ხსნარების ი.ვ. ინფუზიის, ბრონქოდილატატორების, ან გლუკოკორტიკოიდების გამოყენებასთან ერთად.

უმეტეს შემთხვევაში ინფუზია შეიძლება განახლდეს სიმპტომების სრული გაქრობის შემდეგ სიჩქარის 50%-ით შემცირებით (მაგ., 100 მგ/სთ-დან 50 მგ/სთ-მდე).

პროტეინების გადასხმის შემდეგ პაციენტებში აღწერილია ანაფილაქსიური და სხვა ზემოქმედებლობითი რეაქციების შემთხვევები. ალერგიული რეაქციების სამკურნალოდ განკუთვნილი პრეპარატები, მაგ., ეპინეფრინი, ანტიჰისტამინური საშუალებები და გლუკოკორტიკოიდები ხელმისაწვდომი უნდა იყოს გადაუდებელი გამოყენებისთვის მაბტერა/რიტუქსანის გადასხმის პერიოდში ალერგიული რეაქციის განვითარების შემთხვევისთვის.

აავ-ის მქონე პაციენტებში ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები იმ რეაქციების მსგავსი იყო, რომლებსაც ადგილი ჰქონდათ რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში (*იხ. გვერდითი მოვლენებ 2.6.1 კლინიკური კვლევები, კლინიკური კვლევებიდან მიღებული გამოცდილება გრანულომატოზური პოლიანგიტიის (ვეგენერის პოლიანგიტი)(გპა) და მიკროსკოპული პოლიანგიტიის (მპა) მქონე პაციენტებში.*

გპადამპაპაციენტებში მაბტერა/რიტუქსანი ივ გამოიყენება გლუკოკორტიკოიდების მაღალ დოზასთან ერთად კომბინაციაში (*იხ. გვერდითი მოვლენებ 2.2 დოზირება და მიღების წესი*), რომლის დოზა თანდათანობით უნდა შემცირდეს გვერდითი ეფექტების შემცირებისას (*იხ. ზევით ინფორმაცია რევმატოიდული ართრიტის დროს ჩვენებების თაობაზე*).

ზემოქმედებლობა / ანაფილაქსია

პროტეინების ინტრავენური მიღების შემდეგ პაციენტებში აღწერილია ანაფილაქსიური და სხვა ზემოქმედებლობის რეაქციების შემთხვევები. ალერგიული რეაქციების სამკურნალოდ განკუთვნილი პრეპარატები, მაგ., ეპინეფრინი, ანტიჰისტამინური საშუალებები და გლუკოკორტიკოიდები ხელმისაწვდომი უნდა იყოს გადაუდებელი გამოყენებისთვის მაბტერა/რიტუქსანის ივ გადასხმის პერიოდში ალერგიული რეაქციის განვითარების შემთხვევისთვის.

კარდიოვასკულური მოვლენები

მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიის დროს მოსალოდნელია ჰიპოტენზიის განვითარება, ამიტომ მიზანშეწონილია ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატების მიღებისგან თავის შეკავება მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიის დაწყებამდე 12 სთ-ის განმავლობაში. არა-ჰოჯკინის ლიმფომით დაავადებულ პაციენტებში მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობისას გამოვლინდა სტენოკარდიული შეტევის ან გულის რითმის

დარღვევის, როგორცაა წინაგულების თრთოლვა და ფიბრილაცია, გულის უკმარისობის ან მიოკარდიუმის ინფარქტის შემთხვევები ამიტომ ის პაციენტები, რომლებსაც გულის დაავადება აღენიშნებათ ანამნეზში, საჭიროებენ ინტენსიურ მეთვალყურეობას ინფუზიის პერიოდში.

ინფექციები

მაბტერა/რიტუქსანის მოქმედების მექანიზმის და იმის ცოდნის გათვალისწინებით, რომ B უჯრედები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნორმალური იმუნური პასუხის შენარჩუნებაში, შესაძლებელია მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის შედეგად პაციენტებში გაიზარდოს ინფექციების განვითარების რისკი (*იხ. გვერდითი მოვლენებ 3.1.1 მოქმედების მექანიზმი*). გაიზარდოს. მაბტერა/რიტუქსანის დანიშვნა არ შეიძლება აქტიური ინფექციის მქონე ან იმუნოლოგიურად მძიმედ კომპრომეტირებული პაციენტებისთვის (მაგ., როდესაც CD4 ან CD8 დონეები ძალიან დაბალია). ექიმებმა სიფრთხილე უნდა გამოიჩინონ მაბტერა/რიტუქსანის დანიშვნის გადაწყვეტილების მიღებისას იმ პაციენტებისთვის, რომელთაც ანამნეზში აღენიშნებათ მორეციდივე ან ქრონიკული ინფექციები, ან ისეთი თანმხლები დაავადებები აქვთ, რომელთაც შემდგომში შეიძლება გამოიწვიონ პაციენტების განწყობა მძიმე ინფექციებისადმი (*იხ. სექცია 2.6 არასასურველი ეფექტები*). პაციენტებს, რომლებსაც გამოუვლინდებათ ინფექცია მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის დაწყების შემდეგ, დაუყოვნებლივ უნდა ჩაუტარდეთ სათანადო გამოკვლევები და მკურნალობა.

B ჰეპატიტი

ჰეპატიტის რეაქტივაციის შემთხვევები იქნა აღწერილი მაბტერა/რიტუქსანის მიღების ფონზე რევმატოიდული ართრიტით და ააგ-ით დაავადებულ პაციენტებში.

რიტუქსიმაბის მიღების ფონზე აღწერილია B ჰეპატიტის რეაქტივაციის შემთხვევები, მათ შორის ფულმინანტური მიმდინარეობის ჰეპატიტები, რიგ შემთხვევაში ფატალური გამოსავლით. უმეტეს შემთხვევაში, რიტუქსიმაბთან ერთად პაციენტები იტარებდნენ ციტოტოქსიურ ქიმიოთერაპიულ მკურნალობასაც. აღწერილი შემთხვევების განვითარება განპირობებული იყო როგორც ძირითადი დაავადების სტადიით, ასევე ციტოტოქსიური ქიმიოთერაპიით.

ყველა პაციენტს მაბტერა/რიტუქსანის მკურნალობის დაწყებამდე აუცილებლად უნდა ჩაუტარდეს B ჰეპატიტის ვირუსის (HBV) სკრინინგი ადგილობრივი გაიდლაინების მიხედვით. აქტიური B ჰეპატიტის მქონე პაციენტებს არ უნდა ჩაუტარდეთ

მკურნალობა მაბტერა/რიტუქსანით. სეროპოზიტიური B ჰეპატიტის შემთხვევაში აუცილებელია ჰეპატოლოგის კონსულტაცია მკურნალობის დაწყებამდე და B ჰეპატიტის რეაქტივაციის პრევენციის მიზნით აუცილებელია პაციენტების მუდმივი მონიტორინგი და მართვა ადგილობრივი სამედიცინო სტანდარტების შესაბამისად. B

კანის რეაქციები

აღწერილია კანის მძიმე რეაქციები, როგორცაა ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზი და სტივენს-ჯონსის სინდრომი ზოგიერთ შემთხვევაში ლეტალური გამოსავლით (*იხ. გვერდითი მოვლენებ 2.6.2 პოსტმარკეტინგული გამოცდილება*). ასეთ შემთხვევაში უნდა შეწყდეს წამლის მიღება დამკურნალობის განახლებამდე ყოველ ცალკეულ შემთხვევაში ზედმიწევნით უნდა შეფასდეს რისკი/სარგებელის თანაფარდობა.

პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია

ფატალური პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათიის შემთხვევები იქნა აღწერილი აუტოიმუნური დაავადებების, მათ შორის, რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობაში მაბტერა/რიტუქსანის გამოყენების შემდეგ. აღწერილი შემთხვევებიდან არა ყველას, მაგრამ რამდენიმეს ჰქონდა პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათიის (**პმლ**) პოტენციური რისკის ფაქტორები, მათ შორის, ძირითადი დაავადება, ხანგრძლივი იმუნოსუპრესული თერაპია ან ქიმიოთერაპია. **პმლ** აღწერილია, აგრეთვე, მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის გარეშე აუტოიმუნური დაავადების მქონე პაციენტებში. ექიმებმა, რომლებიც მკურნალობენ აუტოიმუნური დაავადებების მქონე პაციენტებს, **პმლ** უნდა გაითვალისწინონ იმ პაციენტების დიფერენციალური დიაგნოზის გატარებისას, რომლებსაც ნევროლოგიური სიმპტომები აღენიშნებათ და კლინიკური მდგომარეობის მიხედვით გადაწყვიტონ ნევროლოგის კონსულტაციის საკითხი.

იმუნიზაცია

მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის შემდეგ ცოცხალი ვირუსის ვაქცინებით იმუნიზაციის უსაფრთხოება შესწავლილი არ არის. აქედან გამომდინარე, ცოცხალი ვირუსის ვაქცინებით ვაქცინაცია რეკომენდებული არ არის მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის, ან პერიფერიულ სისხლში B უჯრედების გამოფიტვის დროს.

მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებს შეიძლება ჩაუტარდეთ არა-ცოცხალი ვაქცინაციები. თუმცა არა-ცოცხალ ვაქცინებზე პასუხის სიხშირე შეიძლება ნაკლები იყოს.

რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებისთვის მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის დაწყებამდე ექიმები უნდა გაეცნონ პაციენტის ვაქცინაციის სტატუსს და იმოქმედონ იმუნიზაციის თანამედროვე რეკომენდაციების (გაიდლაინების) მიხედვით. ვაქცინაცია უნდა დასრულდეს მაბტერა/რიტუქსანის პირველ ინფუზიამდე მინიმუმ 4 კვირით ადრე.

რანდომიზებულ კვლევაში რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებს, რომელთაც მკურნალობა უტარდებოდათ მაბტერა/რიტუქსანით და მეტოტრექსატით და ვაქცინაცია ტარდებოდა მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობიდან მინიმუმ 6 თვის შემდეგ, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც მხოლოდ მეტოტრექსატით იტარებდნენ მკურნალობას, პასუხის თანაზომიერი სიხშირეები ჰქონდათ ტეტანუსის ანტიგენის მიმართ (39% vs. 42%), დაქვეითებული სიხშირეები - პნევმოკოკის პოლისაქარიდის ვაქცინის (43% vs 82% პნევმოკოკის ანტისხეულის მინიმუმ 2 სეროტიპზე), და KLN ნეოანტიგენის მიმართ (34% vs 80%). მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის განმავლობაში არაცოცხალი ვაქცინაციების აუცილებლობის შემთხვევაში, ეს ვაქცინაციები უნდა დასრულდეს მინიმუმ 4 კვირით ადრე მაბტერა/რიტუქსანის შემდგომი კურსის დაწყებამდე.

რევმატოიდული ართრიტით დაავადებული პაციენტების მაბტერა/რიტუქსანით განმეორებითი მკურნალობის ერთწლიანი საერთო გამოცდილებით, იმ პაციენტების პროცენტული რაოდენობა, რომელთაც ანტისხეულების დადებითი ტიტრები ჰქონდათ სტაფილოკოკის, გრიპის, ეპიდემიური პაროტიტის (ყბაყურას), წითურას, ჩუტყვავილას და ტეტანუსის ტოქსოიდის მიმართ, ძირითადად, საწყის ეტაპზე არსებული პროცენტული რაოდენობის იდენტური იყო.

მეტოტრექსატით წინასწარ არანამკურნალევი პოპულაციები

მაბტერა/რიტუქსანის გამოყენება არ არის რეკომენდებული მეტოტრექსატით წინასწარ არანამკურნალევი პაციენტებში, ვინაიდან არ არის დადგენილი სარგებლის და რისკის სარგებლის უპირატესობით ურთიერთშეფარდება.

2.4.2 ტრანსპორტის მართვის და სხვა მექანიზმებთან მუშაობის უნარი

კვლევები სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და სხვა მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე მაბტერა/რიტუქსანის ზეგავლენის შესასწავლად არ ჩატარებულა, თუმცა დღემდე აღწერილი ფარმაკოლოგიური მოქმედება და გვერდითი მოვლენები ასეთი ეფექტის შესაძლებლობაზე არ მიუთითებს.

2.4.3 ურთიერთქმედება

სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

დღეისთვის შეზღუდული მონაცემები არსებობს მაბტერა/რიტუქსანთან წამლების შესაძლო ურთიერთქმედების შესახებ. **ქლლ**-ით დაავადებულ პაციენტებში მაბტერა/რიტუქსანთან თანადანიშვნა, როგორც ჩანს, ზეგავლენას არ ახდენს ფლუდარაბინის ან ციკლოფოსფამიდის ფარმაკოკინეტიკაზე, ამასთანავე, არ დაფიქსირებულა ფლუდარაბინის ან ციკლოფოსფამიდის თვალსაჩინო ეფექტი მაბტერა/რიტუქსანის ფარმაკოკინეტიკაზე.

მეტოტრექსატთან თანადანიშვნას ზეგავლენა არ მოუხდენია მაბტერა/რიტუქსანის ფარმაკოკინეტიკაზე რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში.

პაციენტებს, რომლებსაც ადამიანის თავის ცილის საწინააღმდეგო ანტისხეულის (HAMA) ან ადამიანის ანტიქიმერული ანტისხეულის (HACA) ტიტრები აქვთ, შეიძლება განუვითარდეთ ალერგიული ან ზემოქმედებითი რეაქციები სხვა დიაგნოსტიკური ან თერაპიული მონოკლონური ანტისხეულების მიღებისას.

რევმატოიდული ართრიტის კლინიკური კვლევის პროგრამაში მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობაზე მყოფმა 373 ავადმყოფმა შემდგომი მკურნალობა ჩაიტარა სხვა დაავადების მამოდიფიცირებელი ანტირევმატიული პრეპარატებით (**დმარპ**) (DMARD). მათ შორის 240 ღებულობდა ბიოლოგიურ **დმარპ**-ს. ამ პაციენტებში მძიმე ინფექციების სიხშირე მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის პერიოდში (ბიოლოგიური **დმარპ**-ის მიღებამდე) 6.1 იყო 100 პაციენტზე წელიწადში, ხოლო ბიოლოგიური **დმარპ**-ით შემდგომი მკურნალობის ჩატარების შემდეგ 4.9 იყო 100 პაციენტზე წელიწადში.

2.5 გამოყენება განსაზღვრულ პოპულაციებში

2.5.1 ორსულობა

როგორც ცნობილია, IgG იმუნოგლობულინები გადიან პლაცენტურ ბარიერს.

მაკაკას ჯიშის (Cynomolgus) მაიმუნებში ჩატარებული ექსპერიმენტული ტოქსიკურობის შემსწავლელ კვლევებში საშვილოსნოსშიდა ემბრიოტოქსიკურობის

ნიშნები არ გამოვლენილა. მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობაზე მყოფი მდედრი ცხოველების ახლადდაბადებულ ნაშიერს აღმოაჩნდა B უჯრედების პოპულაციის გამოფიტვა პოსტნატალური ფაზის პერიოდში. კლინიკური კვლევები არ ჩატარებულა B უჯრედების კონცენტრაციების შესასწავლად მაბტერა/რიტუქსანით დედის მკურნალობის შემდეგ დაბადებულ ახალშობილ ადამიანებში. არ არსებობს ორსულ ქალებში ჩატარებული კვლევების ადეკვატური და სათანადოდგაკონტროლებული მონაცემები, თუმცა B უჯრედების შექცევადი გამოფიტვა და ლიმფოციტოპენია დაფიქსირდა იმ დედების ახალშობილებში, რომლებიც რიტუქსიმას ორსულობის პერიოდში ღებულობდნენ. აქედან გამომდინარე, მაბტერა/რიტუქსანი არ უნდა დაენიშნოთ ორსულ ქალებს, თუ მოსალოდნელი სარგებელი არ აჭარბებს შესაძლო რისკს.

რეპროდუქციული უნარის მქონე ქალებმა ეფექტური კონტრაცეფციული მეთოდები უნდა გამოიყენონ მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის პერიოდში და მკურნალობის დამთავრებიდან 12 თვის განმავლობაში.

2.5.2. მეძუბური დედები

დადგენილი არ არის, გამოიყოფა თუ არა რიტუქსიმები ქალის რძით. ამასთან, თუ გავითვალისწინებთ, რომ დედის სისხლში არსებული IgG რძეში გადადის, მეძუბურ დედებს მაბტერა/რიტუქსანი არ უნდა დაენიშნოთ.

2.6 არასასურველი ეფექტები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

კლინიკური კვლევების გამოცდილება ჰემატო-ონკოლოგიაში

მაბტერა/რიტუქსანით მონო- ან ქიმიოთერაპიასთან კომბინირებული მკურნალობის დროს აღწერილი წამლის გვერდითი მოვლენების სიხშირეები შეჯამებულია ქვემოთ მოცემულ ცხრილებში და ემყარება კლინიკური კვლევების მონაცემებს. ამ გვერდით რეაქციებს ადგილი ჰქონდა ან ერთჯგუფიან კვლევებში, ან დიდი რანდომიზებული კლინიკური კვლევებიდან მინიმუმ ერთ-ერთში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მინიმუმ 2%-იანი სხვაობით. ქვემოთ წარმოდგენილ ცხრილებში წამლის გვერდითი მოვლენები ერთვის შესაბამის კატეგორიას დიდი კლინიკური კვლევებიდან თითოეულში გამოვლენილი ყველაზე მაღალი სიხშირის მიხედვით. თითოეული სიხშირის ჯგუფში წამლის გვერდითი მოვლენები ჩამოთვლილია სიმძიმის კლებადობის მიხედვით. სიხშირეები განისაზღვრება როგორც ძალიან ხშირი $\geq 1/10$, ხშირი $\geq 1/100$ -დან $< 1/10$ -მდე და იშვიათი $\geq 1/1000$ -დან $< 1/100$ -მდე.

მაბტერა/რიტუქსანით მონოთერაპია/შემანარჩუნებელი თერაპია

ცხრილში 1 ჩამოთვლილი წამლის გვერდითი მოვლენები ემყარება მონაცემებს ერთჯგუფიანი კვლევებიდან, რომლებშიც ჩართული იყო 356 პაციენტი დაბალი ხარისხის ან ფოლიკულური ლიმფომით, რომელთაც უტარდებოდათ მაბტერა/რიტუქსანით მონოთერაპია კვირაში ერთხელ არა-ჰოჯკინის ლიმფომის მკურნალობის ან განმეორებითი მკურნალობის მიზნით, უმრავლესობას 4 კვირამდე ვადით და მონაცემებს 25 პაციენტიდან, რომლებიც მაბტერა/რიტუქსანის 375 მგ/მ²-ისგან განსხვავებულ დოზას იღებდნენ ოთხი ინფუზიის დროს და 500 მგ/მ²-მდე ერთჯერად დოზას I ფაზის კვლევაში (*დამატებითი ინფორმაციისთვის იხ. სექცია 3.1.2 კლინიკური/ეფექტიანობის შემსწავლელი კვლევები*). ცხრილში შეტანილია, აგრეთვე, წამლის გვერდითი მოვლენები ფოლიკულური ლიმფომით დაავადებული 671 პაციენტის მონაცემებიდან, რომლებიც მაბტერა/რიტუქსანს ღებულობდნენ შემანარჩუნებელი თერაპიის სახით 2 წლამდე ვადით, CHOP, R-CHOP, R-CVP ან R-FCM-ით საწყის ინდუქციაზე პასუხის შემდეგ (*დამატებითი ინფორმაციისთვის იხ. გვერდითი მოვლენებ 3.1.2 კლინიკური/ეფექტიანობის შემსწავლელი კვლევები*). წამლის გვერდითი მოვლენები აღწერილია მონოთერაპიის ჩატარების შემდეგ 12 თვემდე პერიოდში და მაბტერა/რიტუქსანით შემანარჩუნებელი თერაპიის შემდეგ ერთ თვემდე პერიოდში.

ცხრილი 1 დაბალი ხარისხის ან ფოლიკულური ლიმფომით დაავადებულ პაციენტებში აღწერილი წამლის გვერდითი მოვლენები მაბტერა/რიტუქსანით მონოთერაპიის (N=356) ან მაბტერა/რიტუქსანით შემანარჩუნებელი მკურნალობის (N=166) დროს კლინიკურ კვლევებში

ორგანოთასისტემა	ძალიანხშირი (≥ 10%)	ხშირი (≥ 1% - < 10%)	იშვიათი (≥ 0.1% - < 1%)
ინფექციები და ინფესტაციები	ბაქტერიული ინფექციები, ვირუსული ინფექციები	სეფსისი, პნევმონია, +ფებრილური ინფექცია, +ჰერპეს ზოსტერი, +სასუნთქი გზების ინფექციები, სოკოვანი ინფექციები, უცნობი ეტიოლოგიის ინფექციები	
დარღვევები სისხლის ლიმფური	ნეიტროპენია, ლეიკოპენია	ანემია, თრომბოციტოპენია	კოაგულაციის დარღვევები, ტრანზიტორული

სისტემის მხრივ			აპლასტიური ანემია, ჰემოლიზური ანემია, ლიმფადენოპათია
დარღვევები იმუნური სისტემის მხრივ	ანგიონევროზული შეშუპება	ზემგრძნობელობა	
მეტაბოლური და კვებითი დარღვევები		ჰიპერგლიკემია, წონის დაქვეითება, პერიფერიული შეშუპება, სახის შეშუპება, ლდჰ-ის მომატება, ჰიპოკალცემია	
ფსიქიატრიული დარღვევები			დეპრესია, ნევროზულობა
დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ		პარესთეზია, ჰიპესთეზია, აგზნებულობა, უძილობა, ვაზოდილატაცია, თავბრუსხვევა, აფორიაქება	დისგევზია (გემოს აღქმის გაუკუღმართება)
დარღვევები მხედვალობის ორგანოების მხრივ		ცემლდენის დარღვევა, კონიუნქტივიტი	
დარღვევები სმენის ორგანოების და ლაბირინთის მხრივ		ყურებში შუილი, ყურების ტკივილი	
დარღვევები გულის მხრივ		*მიოკარდიუმის ინფარქტი, არითმია, *წინაგულთა ფიბრილაცია, ტაქიკარდია, * გულის	*მარცხენა პარკუჭოვანი უკმარისობა, *სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდია, *პარკუჭოვანი ტაქიკარდია,

		დაზიანება	*სტენოკარდია, *მიოკარდიუმის იშემია, ბრადიკარდია
სისხლმარღვოვანი დარღვევები		ჰიპერტენზია, ორთოსტატიკული ჰიპოტენზია, ჰიპოტენზია	
დარღვევები სასუნთქი სისტემის, გულმკერდის და შუასაყრის ორგანოების მხრივ		ბრონქოსპაზმი, რესპირატორული დაავადება, ტკივილი გულმკერდის არეში, ქოშინი ხველა, რინიტი	ასთმა, ობლიტერაციული ბრონქიოლიტი, ფილტვების დაზიანება, ჰიპოქსია
დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ	გულისრევა	ღებინება, დიარეა, მუცლის ტკივილი, დისფაგია, სტომატიტი, ყაბზობა, დისპეფსია, ანორექსია, ყელის გალიზიანება	მუცლის ზომამში მომატება
დარღვევები კანის და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ	ქავილი, გამონაყარი	ჰინჭრის ციება, +ალოპეცია, ოფლიანობა, ღამის ოფლიანობა	
დარღვევები ძვალ-კუნთოვანი სისტემის, შემაერთებელი ქსოვილის და ძვლების მხრივ		ჰიპერტონუსი, მიალგია, ართრალგია, წელის (ზურგის) ტკივილი, კისრის ტკივილი, ტკივილი	
ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის მდგომარეობა	ცხელება, შემცივნება, ასთენია, თავის ტკივილი	სიმსივნური ტკივილი, წამოწითლება, უღონობა, სიცვიის სინდრომი	ტკივილი ინფუზიის ადგილას

ლაბორატორული გამოკვლევები	IgG დონეების დაქვეითება		
----------------------------------	-------------------------	--	--

თითოეული ტერმინისთვის სიხშირის მაჩვენებელი გაანგარიშებულია ყველა ხარისხის სიმძიმის (მსუბუქიდან მძიმეს ჩათვლით) რეაქციის საფუძველზე, გარდა „+“ მონიშნული ტერმინებისა, რომელთა სიხშირის თვლა ემყარებოდა მხოლოდ მძიმე (\geq ხარისხი 3, კიბოს საერთაშორისო ინსტიტუტის ტოქსიკურობის ზოგადი კრიტერიუმის მიხედვით) რეაქციებს. ცხრილში მოცემულია თითოეულ კვლევაში დაფიქსირებული გვერდითი მოვლენების მხოლოდ უმაღლესი სიხშირის მაჩვენებელი.

მაბტერა/რიტუქსანი ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში არა-ჰოჯკინის ლიმფომის (აჰლ) და ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის (ქლლ) დროს

ცხრილში 2 ჩამოთვლილი წამლის გვერდითი მოვლენები ემყარება კონტროლირებული კლინიკური კვლევების მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფიდან მიღებულ მონაცემებს, დამატებით გამოვლენილს მონოთერაპიის / შემანარჩუნებელი თერაპიის ჯგუფებში და/ან უფრო მაღალი სიხშირის შემდეგ ჯგუფებში: 202 პაციენტი დიფუზური B-მსხვილუჯრედოვანი ლიმფომით, რომელთაც მკურნალობა უტარდებოდათ R-CHOP-ით, 234 და 162 პაციენტისგან შემდგარი ჯგუფები ფოლიკულური ლიმფომით, რომელთაც მკურნალობა უტარდებოდათ R-CHOP ან R-CVP-ით, შესაბამისად, და 397 ქლლ-ით დაავადებული წინასწარ არანამკურნალევი პაციენტისგან და 274 მორეციდივე/რეფრაქტერული ქლლ-ით დაავადებული პაციენტისგან შემდგარი ჯგუფები, რომლებსაც მკურნალობა უტარდებოდათ მაბტერა/რიტუქსანით ფლუდარაბინთან და ციკლოფოსფამიდთან (R-FC) კომბინაციაში (დამატებითი მონაცემები იხ. სექცია 3.1.2 კლინიკური/ეფექტიანობის შემსწავლელი კვლევები).

ცხრილი 2 წამლის მძიმე გვერდითი მოვლენები აღწერილი იმ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ R-CHOP-ით დიფუზური B-მსხვილუჯრედოვანი ლიმფომის დროს (N=202), R-CHOP-ით ფოლიკულური ლიმფომის დროს (N=234), R-CVP-ით ფოლიკულური ლიმფომის დროს (N=162), R-FC-ით წინასწარ არანამკურნალევი (N=397) ან მორეციდივე/რეფრაქტერული (N= 274) ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის დროს

ორგანოთასისტემა	ძალიანხშირი ($\geq 10\%$)	ხშირი ($\geq 1\% - < 10\%$)
ინფექციები და ინფესტაციები	ბრონქიტი	მწვავე ბრონქიტი, სინუსიტი, B ჰეპატიტი*

დარღვევები სისხლის და ლიმფური სისტემის მხრივ	ფებრილური ნეიტროპენია, თრომბოციტოპენია	პანციტოპენია, გრანულოციტოპენია
დარღვევები კანის და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ	ალოპეცია	კანის დაზიანება
ზოგადი დარღვევები და წამლის შეყვანის ადგილის მდგომარეობა		დაღლილობა, კანკალი

*მოიცავს რეაქტივაციას და პირველად ინფექციებს; სიხშირის მაჩვენებელი გაანგარიშებულია R-FC რეჟიმის საფუძველზე მორეციდივე / რეფრაქტული ქლლ-ის დროს.

სიხშირის მაჩვენებლები გაანგარიშებული იყო მხოლოდ მძიმე რეაქციების საფუძველზე, რომელთა ხარისხი ≥ 3 , კიბოს საერთაშორისო ინსტიტუტის (NCI) ტოქსიკურობის ზოგადი კრიტერიუმით.

ცხრილში მოცემულია თითოეულ კვლევაში დაფიქსირებული. გვერდითი მოვლენების მხოლოდ უმაღლესი სიხშირის მაჩვენებელი

შემდეგი ტერმინები რეგისტრირებულ იქნა როგორც გვერდითი მოვლენები, ამასთან, იგივე (<2% განსხვავებით ჯგუფებს შორის) ან უფრო დაბალი სიხშირით იყო აღწერილი მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფებში, საკონტროლო ჯგუფებთან შედარებით: ჰემატოტოქსიკურობა, ნეიტროპენიული ინფექცია, საშარდე გზების ინფექცია, სეპტიკური შოკი, ფილტვების სუპერინფექცია, იმპლანტატის ინფექცია, სტაფილოკოკური ინფექცია, ფილტვების ინფექცია, რინორეა, ფილტვების შეშუპება, გულის უკმარისობა, სენსორული დარღვევები, ვენური თრომბოზები, არაორგანოსპეციფიური ლორწოვანის ანთება, გრიპისმაგვარი დაავადება, ქვედა კიდურების შეშუპება, განდევნის ფრაქციის გაუარესება, ჰიპერთერმია, ფიზიკური ჯანმრთელობის ზოგადი გაუარესება, დაუძლურება, პოლიორგანული უკმარისობა, კიდურების ღრმა ვენების თრომბოზი, დადებითი ჰემოკულტურა, არაადეკვატურად გაკონტროლებული შაქრიანი დიაბეტი.

მაბტერა/რიტუქსანის უსაფრთხოების პროფილი სხვა ქიმიოთერაპიულ რეჟიმებთან (მაგ., CHOP, MCP, CHVP-IFN) კომბინაციაში მიღებისას შესაბამის პოპულაციებში იმ უსაფრთხოების პროფილის თანაზომიერია, რომელიც მაბტერა/რიტუქსანის და CVP, CHOP ან FC კომბინაციისთვის იყო აღწერილი.

დამატებითი ინფორმაცია წამლის ცალკეული სერიოზული გვერდითი რეაქციის შესახებ

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

მონოთერაპია - 4 კვირიანი მკურნალობა

მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიის დროს ინფუზიასთან დაკავშირებული სიმპტომების კომპლექსის შემადგენელი ნაწილის სახით გამოვლინდა ჰიპოტენზია, ცხელება, შემცივნება, კანკალი, ჭინჭრის ციება, ბრონქოსპაზმი, ენის ან ყელის შესივების შეგრძნება (ანგიონევროზული შეშუპება), გულისრევა, სისუსტე, თავის ტკივილი, ქავილი, ქოშინი, რინიტი, ღებინება, წამოწითლება და ტკივილი დაავადების ლოკალიზაციის მიხედვით. ასეთი, ინფუზიასთან დაკავშირებული სიმპტომები პაციენტების უმრავლესობაში გამოვლინდა მაბტერა/რიტუქსანის პირველი ინფუზიის დროს (*იხ. სექცია 2.4.1 ძირითადი გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*). ინფუზიასთან დაკავშირებული სიმპტომების სიხშირე შემცირდა პირველი ინფუზიის დროს დაფიქსირებული 77%-დან (მე-3/მე-4 ხარისხის გართულება 7%) დაახლოებით 30%-მდე (მე-3/მე-4 ხარისხის გართულება 2%) მეოთხე ინფუზიის და 14%-მდე (არა 3/4 ხარისხის გართულებები) მერვე ინფუზიის დროს.

შემანარჩუნებელი მკურნალობა (აჰლ-ის დროს) 2 წლამდე ვადით

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციის მსუბუქი ნიშნები და სიმპტომები, ზოგადი დარღვევების სახით, აღწერილია პაციენტების 41%-ში და იმუნური სისტემის დარღვევების სახით (ზემგრძნობელობა), პაციენტების 7%-ში. ინფუზიასთან დაკავშირებული მძიმე რეაქციები გამოვლინდა პაციენტთა <1%-ში.

კომბინირებული თერაპია (R-CVP აჰლ-ის დროს; R-CHOP დიფუზური B-მსხვილუჯრედოვანი ლიმფომის დროს; R-FC ქლლ-ის დროს)

რიტუქსიმაზის ქიმიოთერაპიასთან კომბინირებისას ინფუზიასთან დაკავშირებული მძიმე რეაქციები გამოვლინდა პაციენტთა <12%-ში მკურნალობის პირველი ციკლის დროს. ინფუზიასთან დაკავშირებული მძიმე რეაქციების შემთხვევათა სიხშირე 1%-ზე ნაკლებით შემცირდა მკურნალობის მერვე ციკლისთვის. ნიშნები და სიმპტომები მონოთერაპიის დროს აღწერილის იდენტური იყო (*იხ. სექციები 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები და 2.6.1 არასასურველი ეფექტები, მაბტერა/რიტუქსანი, მონოთერაპია*), მაგრამ მოიცავდა, აგრეთვე, დისპეფსიას, გამონაყარს, ჰიპერტენზიას, ტაქიკარდიას, სიმსივნის ლიზისის სინდრომს. R-ქიმიოთერაპიის პერიოდში ცალკეულ შემთხვევებში აღწერილი იყო, აგრეთვე, ისეთი რეაქციები, როგორცაა მიოკარდიუმის ინფარქტი, წინაგულთა ფიბრილაცია, ფილტვების შეშუპება და შექცევადი მწვავე თრომბოციტოპენია.

ინფექციები

მონოთერაპიით 4-კვირიანი მკურნალობა

მაბტერა/რიტუქსანმა B-უჯრედების გამოფიტვა გამოიწვია პაციენტების 70%-დან 80%-ში, მაგრამ პაციენტების მხოლოდ მცირე ნაწილში ახლდა თან შრატის იმუნოგლობულინების შემცირება. ინფექციური გართულებები, გამომწვევის დადგენის მიუხედავად, გამოვლინდა 356 პაციენტის 30.3%-ში: პაციენტების 18.8%-ს ჰქონდა ბაქტერიული ინფექცია, 10.4%-ს - ვირუსული ინფექცია, 1.4%-ს ჰქონდა სოკოვანი ინფექცია და 5.9%-ს - უცნობი ეტიოლოგიის ინფექციები. მძიმე ინფექციური გართულებები (მე-3 ან მე-4 ხარისხის), სეფსისის ჩათვლით, გამოვლინდა პაციენტების 3.9%-ში; მათ შორის, 1.4%-ში მკურნალობის პერიოდში და 2.5%-ში მეთვალყურეობის პერიოდში.

შემანარჩუნებელი მკურნალობა (აჰლ-ის დროს) 2 წლამდე ვადით

1-დან 4-მდე ხარისხის ინფექციების მქონე პაციენტების პროცენტული წილი 25% იყო საკონტროლო ჯგუფში და 45% -მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფში, აქედან, მძიმე (3/4 ხარისხის) ინფექციები იყო საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების 3%-ში და მაბტერა/რიტუქსანის შემანარჩუნებელ მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების 11%-ში. მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფში პაციენტების $\geq 1\%$ -ში დაფიქსირებული მძიმე ინფექციები იყო პნევმონია (2%), სასუნთქი გზების ინექციები (2%), ფებრილური ინფექციები (1%), და ჰერპეს ზოსტერი (1%). ინფექციების (ყველა ხარისხის) შემთხვევათა დიდ ნაწილში ინფექციის გამომწვევის დადგენა ან გამოყოფა ვერ მოხერხდა, თუმცა, სადაც მოხდა ინფექციის გამომწვევის დადგენა, ყველაზე ხშირად აღმოჩნდა ბაქტერიები (საკონტროლო ჯგუფში 2%, მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფში 10%), ვირუსები (საკონტროლო ჯგუფში 7%, მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფში 11%) და სოკოები (საკონტროლო ჯგუფში 2%, მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფში 4%). ინფექციების თვალსაზრისით კუმულაციური ტოქსიკურობა არ დაფიქსირებულა შემანარჩუნებელი მკურნალობის 2 წლიანი ვადის განმავლობაში.

III ფაზის კლინიკური კვლევის მონაცემები მოიცავდა ფატალური პმლ-ის 2 შემთხვევას აჰლ-ით დაავადებულ პაციენტებს შორის, რომლებიც განვითარდა დაავადების პროგრესირების და განმეორებითი მკურნალობის შემდეგ (*იხ. სექცია 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*).

კომბინირებული მკურნალობა (R-CVP აჰლ-ის დროს; R-CHOP დიფუზური B-მსხვილუჯრედოვანი ლიმფომის დროს; R-FC ქლოლ-ის დროს)

R-CVP კვლევაში იმ პაციენტების ჯამური პროცენტული რაოდენობა, რომელთაც ინფექციები ან ინფესტაციები აღენიშნებოდათ მკურნალობის პერიოდში და საკვლევი მკურნალობის დამთავრებიდან 28 დღის განმავლობაში, თანაზომიერი იყო

მკურნალობაზე მყოფ ჯგუფებს შორის (33% R-CVP, 32% CVP). ყველაზე ხშირი ინფექციები იყო ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები, რომლებიც გამოვლინდა R-CVP-ზე მყოფი პაციენტების 12.3%-ში და CVP-ზე მყოფი პაციენტების 16.4%-ში; ამ ინფექციების უმეტესი ნაწილი იყო ნაზოფარინგიტები. მძიმე ინფექციები იქნა აღწერილი R-CVP-ზე მყოფი პაციენტების 4.3%-ში და CVP-ზე მყოფი პაციენტების 4.4%-ში. ამ კვლევის განმავლობაში სიცოცხლისთვის საშიში ინფექციები არ დაფიქსირებულა.

R-CHOP კვლევაში მე-2-დან მე-4-მდე ხარისხის ინფექციების ჯამური სიხშირე იყო 45.5% R-CHOP ჯგუფში და 42.3% CHOP ჯგუფში. მე-2-დან მე-4-მდე ხარისხის სოკოვანი ინფექციები შედარებით ხშირი იყო R-CHOP ჯგუფში (4.5% vs 2.6% CHOP ჯგუფში); ამ განსხვავების მიზეზი იყო Candida-თი გამოწვეული ადგილობრივი ინფექციების უფრო მაღალი სიხშირე მკურნალობის პერიოდში. 2-4 ხარისხის ჰერპეს ზოსტერის სიხშირე, თვალის ჰერპეს ზოსტერის ჩათვლით, უფრო მაღალი იყო R-CHOP ჯგუფში (4.5%), ვიდრე CHOP ჯგუფში (1.5%), ამასთანავე, R-CHOP ჯგუფში 9 შემთხვევიდან 7 გამოვლინდა მკურნალობის ფაზაში. მე-2-დან მე-4-მდე ხარისხის ინფექციების და/ან ფებრილური ნეიტროპენიის მქონე პაციენტების წილი 55.4% იყო R-CHOP ჯგუფში და 51.5% - CHOP ჯგუფში. ფებრილური ნეიტროპენია (ე.ი. დადგენილი თანმხლები ინფექციის დოკუმენტირების გარეშე) აღინიშნა მხოლოდ მკურნალობის პერიოდში, შემთხვევათა 20.8%-ში R-CHOP ჯგუფში და 15.3%-ში CHOP ჯგუფში. ქლლ-ით დაავადებულ პაციენტებში მე-3 ან მე-4 ხარისხის ინფექციების ჯამური სიხშირე მკურნალობის პერიოდში და საკვლევი მკურნალობის დამთავრებიდან 28 დღის განმავლობაში თანაზომიერი იყო ჯგუფებს შორის პირველი რიგის მკურნალობის (18% R-FC, 17% FC) და მორეციდივე/რეფრაქტული მდგომარეობების მკურნალობის ჯგუფებში (19% R-FC, 18% FC). მე-3 ან მე-4 ხარისხის B ჰეპატიტის ინფექციის სიხშირე (რეაქტივაცია და პირველადი ინფექცია) იყო 2% R-FC vs 0% FC.

ჰემატოლოგიური მოვლენები

4 კვირიანი მონოთერაპია

მძიმე (მე-3 და მე-4 ხარისხის) ნეიტროპენია აღწერილია პაციენტების 4.2%-ში, მძიმე ანემია აღწერილია პაციენტების 1.1%-ში და მძიმე თრომბოციტოპენია აღწერილია პაციენტების 1.7%-ში. ტრანზიტორული აპლასტიკური ანემიის (ჭეშმარიტი ერითროციტული აპლაზიის) ერთი შემთხვევა და ჰემოლიზური ანემიის ორი შემთხვევა იყო აღწერილი მათრას/რიტუქსანით მკურნალობის შემდეგ.

შემანარჩუნებელი მკურნალობა (აჰლ-ის დროს) 2 წლამდე ვადით

ლეიკოპენია (ყველა ხარისხის) გამოვლინდა საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების 21%-ში მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფის პაციენტების 29%-თან შედარებით, ხოლო ნეიტროპენია აღწერილია პაციენტების 12%-ში საკონტროლო ჯგუფში და პაციენტების 23%-ში მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფში. მე-3-მე-4 ხარისხის ლეიკოპენიის (საკონტროლო ჯგუფში - 2%, მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფში - 5%) და ნეიტროპენიის (საკონტროლო ჯგუფში - 4%, მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფში - 10%) უფრო მაღალი სიხშირე გამოვლინდა მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. დაბალი იყო მე-3 და მე-4 ხარისხის თრომბოციტოპენიის სიხშირე (საკონტროლო ჯგუფში- 1%, მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფში- <1%).

კომბინირებული თერაპია(R-CVP აჰლ-ის დროს; R-CHOP დიფუზური B-მსხვილუჯრედოვანი ლიმფომის დროს; R-FC ქლლ-ის დროს)

მძიმე (მე-3/მე-4 ხარისხის) ნეიტროპენია: მე-3/მე-4 ხარისხის ნეიტროპენიის შედარებით მაღალი სიხშირე აღინიშნა მაბტერა/რიტუქსანის შემცველ საკვლევ ჯგუფებში ქიმიოთერაპიულ ჯგუფებთან შედარებით: R-CVP კვლევაში ნეიტროპენიის სიხშირე იყო 24% R-CVP ჯგუფში CVP ჯგუფის 14%-თან შედარებით. ეს ლაბორატორული მონაცემები აღწერილ იქნა, როგორც გვერდითი მოვლენები და სამედიცინო ჩარევა დაისაჭიროვა R-CVP ჯგუფის პაციენტების 3.1%-ში და CVP ჯგუფის პაციენტების 0.6%-ში. R-CVP ჯგუფში ნეიტროპენიის უფრო მაღალ სიხშირეს თან არ ახლდა ინფექციების და ინფესტაციების უფრო მაღალი სიხშირე. R-CHOP კვლევაში მძიმე ნეიტროპენიის სიხშირე 97% იყო R-CHOP ჯგუფში, CHOP ჯგუფის 88%-თან შედარებით. **ქლლ-ის** მქონე წინასწარ არანამკურნალევ პაციენტებში მე-3/მე-4 ხარისხის ნეიტროპენია, გვერდითი მოვლენის სახით აღინიშნა R-FC ჯგუფის პაციენტების 30%-ში და FC ჯგუფის პაციენტების 19%-ში. **ქლლ-ის** მქონე მორეციდივე/რეფრაქტერულ პაციენტებში მე-3/მე-4 ხარისხის ნეიტროპენიის, როგორც გვერდითი მოვლენის, სიხშირე უმნიშვნელოდ მაღალი იყო R-FC ჯგუფში (42%) FC ჯგუფთან (40%) შედარებით.

*მძიმე (მე-3/მე-4 ხარისხის) ლეიკოპენია:*R-CHOP კვლევაში მძიმე ლეიკოპენიის სიხშირე იყო 88% R-CHOP ჯგუფში CHOP ჯგუფის 79%-თან შედარებით. **ქლლ-ის** პირველი რიგის მკურნალობის ჯგუფში R-FC-ზე მყოფ უფრო მეტ პაციენტს გამოაჩნდა მე-3/მე-4 ხარისხის ლეიკოპენიის გვერდითი მოვლენები (23%) FC-ზე მყოფ პაციენტებთან (12%) შედარებით. **ქლლ-ის** მორეციდივე/რეფრაქტერულ

პაციენტებში მე-3/მე-4 ხარისხის ლეიკოპენიის გვერდითი მოვლენების ჯამური სიხშირე თანაზომიერი იყო სხვადასხვა სამკურნალო ჯგუფს შორის (4% RFC, 3% FC).

მძიმე (მე-3/მე-4 ხარისხის) გვერდითი მოვლენები: ანემია და თრომბოციტოპენია. სხვადასხვა მკურნალობის ჯგუფებს შორის მე-3 და მე-4 ხარისხის ანემიის და თრომბოციტოპენიის თვალსაზრისით რაიმე მნიშვნელოვანი სხვაობა არ გამოვლენილა. R-CVP კვლევაში ანემიის სიხშირე R-CVP ჯგუფში 0.6% იყო 1.9%-თან შედარებით CVP ჯგუფში. თრომბოციტოპენიის სიხშირე იყო 1.2% R-CVP ჯგუფში 0%-თან შედარებით CVP ჯგუფში. R-CHOP კვლევაში ანემიის სიხშირე იყო 14% R-CHOP ჯგუფში CHOP ჯგუფში არსებულ 19%-თან შედარებით. R-CHOP კვლევაში თრომბოციტოპენიის სიხშირე R-CHOP ჯგუფში იყო 15% CHOP ჯგუფის 16%-თან შედარებით. ყველა ჰემატოლოგიური ცვლილების გამოსწორების დრო მკურნალობის ორივე ჯგუფში თანაზომიერი იყო. **ქლლ** მქონე პაციენტების პირველი რიგის მკურნალობის კვლევაში მე-3/მე-4 ხარისხის ანემია აღინიშნა R-FC მკურნალობაზე მყოფ პაციენტთა 4%-ში, FC მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების 7%-თან შედარებით, და მე-3/მე-4 ხარისხის თრომბოციტოპენია აღინიშნა R-FC ჯგუფის პაციენტების 7%-ში FC ჯგუფის პაციენტების 10%-თან შედარებით. მორეციდივე/რეფრაქტორული **ქლლ**-ის კვლევაში მე-3/მე-4 ხარისხის ანემიის გვერდითი მოვლენები აღწერილი იყო R-FC მკურნალობაზე მყოფ პაციენტთა 12%-ში იმ პაციენტების 13%-თან შედარებით, რომლებიც FC მკურნალობაზე იმყოფებოდნენ და მე-3/მე-4 ხარისხის თრომბოციტოპენია აღინიშნა R-FC ჯგუფის პაციენტების 11%-ში FC ჯგუფის პაციენტების 9%-თან შედარებით.

კარდიოვასკულური მოვლენები

4 კვირიანი მკურნალობა მონოთერაპიით

მკურნალობის პერიოდში კარდიოვასკულური მოვლენები დაფიქსირდა პაციენტების 18.8%-ში. ყველაზე ხშირად რეგისტრირებული გვერდითი მოვლენები იყო ჰიპოტენზია და ჰიპერტენზია. მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიის პერიოდში ორ პაციენტს (0.6%) აღენიშნა მე-3 და მე-4 ხარისხის არითმია (მათ შორის პარკუჭოვანი და სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდია) და ერთ პაციენტს, მიოკარდიუმის ინფარქტით ანამნეზში, გამოუვლინდა სტენოკარდია, რომელსაც მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარება მოყვა 4 დღის შემდეგ.

შემანარჩუნებელი მკურნალობა (აჰლ-ის დროს) 2 წლამდე ვადით

მე-3 და მე-4 ხარისხის კარდიული დარღვევების ინციდენტობა თანაზომიერი იყო მკურნალობის ორივე ჯგუფს შორის (4% საკონტროლო ჯგუფში, 5% მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფში). კარდიული მოვლენები, მძიმე გვერდითი მოვლენის სახით, აღწერილი იყო საკონტროლო პაციენტების <1%-ში და მაბტერა/რიტუქსანზე მყოფი პაციენტების 3%-ში. ეს მოვლენებია: წინაგულთა ფიბრილაცია (1%), მიოკარდიუმის იფარქტი (1%), მანცხენაპარკუჭოვანი უკმარისობა (<1%), მიოკარდიუმის იშემია (<1%).

კომბინირებული თერაპია (R-CVP აჰლ-ის დროს; R-CHOP დიფუზური B-მსხვილუჯრედოვანი ლიმფომის დროს; R-FC ქლლ-ის დროს)

R-CVP კვლევაში კარდიული ცვლილებების ჯამური ინციდენტობასაერთო პოპულაციაში დაბალი იყო (4% R-CVP, 5% CVP), მნიშვნელოვანი განსხვავების გარეშე სამკურნალო ჯგუფებს შორის.

R-CHOP კვლევაში მე-3 და მე-4 ხარისხის გულის არითმიების ინციდენტობა, უპირატესად სუპრავენტრიკულური არითმიების სახით, როგორცაა ტაქიკარდია და წინაგულების თრთოლვა/ფიბრილაცია, უფრო მაღალი იყო R-CHOP ჯგუფში (14 პაციენტი, 6.9%) CHOP ჯგუფთან შედარებით (3 პაციენტი, 1.5%). ყველა ეს არითმია განვითარდა ან მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიასთან დაკავშირებით, ან ასოცირდებოდა წინაპირობის შემქმნელ ისეთ მდგომარეობასთან, როგორცაა, ცხელება, ინფექცია, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი ან წინასწარ არსებული რესპირატორული და კარდიოვასკულური დაავადება (იხ. სექცია 2.4 *გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*). R-CHOP და CHOP ჯგუფებს შორის განსხვავება არ დაფიქსირებულა მე-3 და მე-4 ხარისხის სხვა კარდიალური მოვლენების, მათ შორის გულის უკმარისობის, მიოკარდიუმის დაავადების და კორონარული არტერიების დაავადების გამოვლენის სიხშირეში.

ქლლ-ით დაავადებულ პაციენტებში მე-3 და მე-4 ხარისხის კარდიალური დარღვევების ჯამური ინციდენტობა დაბალი იყო როგორც პირველი რიგის კვლევაში (4% R-FC, 3% FC), ისე მორეციდივე/რეფრაქტერულ კვლევაში (4% R-FC, 4% FC).

IgG-ის კონცენტრაციები

შემანარჩუნებელი მკურნალობა (აჰლ-ის დროს) 2 წლამდე ვადით

საწყისი მკურნალობის შემდეგ IgG-ის მედიანური კონცენტრაციები ნორმის ქვედა ზღვარზე დაბალი იყო (<7 გ/ლ) ორივე, როგორც საკონტროლო, ისე, მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფებში. საკონტროლო ჯგუფში IgG-ის მედიანური

კონცენტრაცია შემდგომში ნორმის ქვედა ზღვარს ასცდა, მაგრამ აღარ შეცვლილა მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის განმავლობაში. იმ პაციენტების პროცენტული რაოდენობა, რომლებსაც IgG ნორმის ქვედა ზღვარზე დაბალ დონეზე ჰქონდათ, დაახლოებით 60% იყო მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფში მთელი ორწლიანი მკურნალობის პერიოდში, საკონტროლო ჯგუფში კი - შემცირდა (36% გახდა 2წლის შემდეგ).

ნევროლოგიური მოვლენები

კომბინირებული თერაპია(R-CVP აჰლ-ის დროს; R-CHOP დიფუზური B-მსხვილუჯრედოვანი ლიმფომის დროს; R-FC ქლლ-ის დროს)

მკურნალობის პერიოდში R-CHOP ჯგუფში ოთხ პაციენტს (2%), რომელთაგან ყველას აღენიშნებოდა კარდიოვასკულური რისკის ფაქტორები, მკურნალობის პირველი ციკლის განმავლობაში განუვითარდა თრომბოემბოლიური ინსულტი. მკურნალობის ჯგუფებს შორის განსხვავება არ ყოფილა სხვა თრომბოემბოლიური გართულებების ინციდენტობის მიხედვით. ამისგან განსხვავებით, CHOP ჯგუფში სამ პაციენტს (1.5%) ჰქონდა ცერებროვასკულური მოვლენები და ყველა მათგანი განვითარდა დაკვირვების პერიოდში.

ქლლ-ით დაავადებულ პაციენტებში ნერვული სისტემის მხრივ მე-3 და მე-4 ხარისხის დარღვევების ჯამური ინციდენტობა დაბალი იყო როგორც პირველი რიგის კვლევაში (4% R-FC, 4% FC), ისე მორეციდივე/რეფრაქტერულ კვლევაში (3% R-FC, 3% FC).

ქვეპოპულაციები

მონოთერაპია - 4 კვირიანი მკურნალობა

ხანდაზმული პაციენტები (≥65 წლის)

ნებისმიერი ხარისხის წგრ-ის და მე-3 და მე-4 ხარისხის წგრ-ების განვითარების სიხშირეები იდენტური იყო ხანდაზმულებში (N=94) და შედარებით ახალგაზრდა (N=237) პაციენტებში (88.3% vs 92.0% ნებისმიერი ხარისხის წგრ-ის და 16.0% vs 18.1% მე-3 და მე-4 ხარისხის წგრ-ების შემთხვევაში).

კომბინირებული თერაპია

ხანდაზმული პაციენტები (≥65 წლის)

წინასწარ არანამკურნალებ ან მორეციდივე/რეფრაქტერული ქლლ-ით დაავადებულ პაციენტებს შორის ხანდაზმულ პაციენტებში (≥ 65 წლის ასაკის) სისხლის და ლიმფური სისტემის მხრივ მე-3/მე-4 ხარისხის გვერდითი მოვლენების სიხშირე შედარებით მაღალი იყო ახალგაზრდა პაციენტებთან შედარებით.

მოცულობითი ლიმფომა (Bulky დაავადება)

მოცულობითი ლიმფომის დროს დიდი მოცულობის ლიმფომის არმქონე პაციენტებთან შედარებით მე-3-4 ხარისხის ინფუზია/ინექციასთან დაკავშირებული რეაქციები უფრო ხშირად ვლინდება (25.6% versus 15.4%). ნებისმიერი ხარისხის ინფუზია/ინექციასთან დაკავშირებული რეაქციები კი ორივე ჯგუფში თანაბარია (92.3% Bulky დაავადების დროს vs 89.2% Bulky დაავადების არმქონე პაციენტებში).

განმეორებითი მკურნალობა მონოთერაპიით

იმ პაციენტების პროცენტული რაოდენობა, რომლებსაც ნებისმიერი ხარისხის წგრ და მე-3 და მე-4 ხარისხის წგრ-ები აღმოაჩნდათ მაბტერა/რიტუქსანის მომდევნო კურსებით განმეორებითი მკურნალობის დროს (N=60), იმ პაციენტების პროცენტული რაოდენობის იდენტური იყო, რომლებსაც ნებისმიერი ხარისხის წგრ და მე-3 და მე-4 ხარისხის წგრ-ები განუვითარდათ საწყისი მკურნალობის პერიოდში (N=203; 95.0% vs 89.7% ნებისმიერი წგრ-ის შემთხვევაში, ხოლო 13.3% vs 14.8% მე-3 და მე-4 ხარისხის წგრ-ების შემთხვევაში).

რევმატოიდული ართრიტის შემსწავლელი კლინიკური კვლევების გამოცდილება

საშუალო და მძიმე ფორმის რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტების მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის უსაფრთხოების პროფილი ქვემოთ სექციებშია შეჯამებული. ყველა პოპულაციაში, რომელიც ამ წამალს ღებულობდა, 3000-ზე მეტ პაციენტს ჩაუტარდა მკურნალობის მინიმუმ ერთი კურსი და 6 თვიდან 5 წლამდე პერიოდში იმყოფებოდა დაკვირვების ქვეშ მკურნალობის ჯამური მაჩვენებლით 7198 პაციენტი წელიწადში. დაახლოებით 2300 პაციენტმა ჩაიტარა ორი ან მეტი კურსით მკურნალობა დაკვირვების პერიოდის განმავლობაში.

ცხრილში 3 ჩამოთვლილია წგრ-ები რევმატოიდული ართრიტის შემსწავლელი ოთხი მულტიცენტრული კლინიკური კვლევის პლაცებოთი გაკონტროლებული პერიოდების მონაცემების საფუძველზე. მაბტერა/რიტუქსანზე მყოფი პაციენტების პოპულაციები სხვადასხვა კვლევებში ერთმანეთისგან განსხვავდებოდა შემდეგ დიაპაზონში: ადრეული (სტადიის) აქტიური რევმატოიდული ართრიტის მქონე

მეტოტრექსატით (MTX) წინასწარ არანამკურნალევი პაციენტები, MTX-ით მკურნალობაზე არაადეკვატური რესპონდერები (MTX-IR) და პაციენტები, რომელთაც არაადეკვატური პასუხი ჰქონდათ სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის ინჰიბიტორით (ანტი-TNF) თერაპიაზე (TNF-IR) (*დამატებითი ინფორმაციისთვის იხ. სექცია 3.1.2 კლინიკური/ეფექტიანობის შემსწავლელი კვლევები*).

პაციენტები ღებულობდნენ მაბტერა/რიტუქსანს 2×1000 მგ ან 2×500 მგ დოზირებით, ორკვირიანი ინტერვალებით, მეტოტრექსატთან (10-25 მგ/კვირაში) პარალელურად (*იხ. სექცია 2.2 დოზირება და მიღების წესი რემატოიდული ართრიტის დროს*). ცხრილში 3 ჩამოთვლილია ის წგრ-ები, რომლებიც გამოვლინდა მინიმუმ 2% სიხშირით, მინიმუმ 2%-იანი სხვაობით საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით და წარმოდგენილია დოზისგან დამოუკიდებლად. ცხრილში 3 და შესაბამის შენიშვნებში სიხშირეები განსაზღვრულია როგორც ძალიან ხშირი ($\geq 1/10$), ხშირი ($\geq 1/100$ -დან $< 1/10$ -მდე) და იშვიათი ($\geq 1/1,000$ -დან $< 1/100$ -მდე).

ცხრილი 3 რემატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში კლინიკური კვლევების საკონტროლო პერიოდში აღწერილი წამლის გვერდითი მოვლენები †

ორგანოთა სისტემა	ძალიან ხშირი	ხშირი
ინფექციები და ინფესტაციები	ზედა სასუნთქი გზების ინფექცია, საშარდე გზების ინფექცია	ბრონქიტი, სინუსიტი, გასტროენტრიტი, ტერფის დერატომიკოზი
იმუნური სისტემის დარღვევები/ზოგადი დარღვევები და წამლის შეყვანის ადგილის მდგომარეობა	ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები	*ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები: (ჰიპერტენზია, გულისრევა, გამონაყარი, ცხელება, ქავილი, ჰინჭრის ციება, ყელის გაღიზიანება, წამოხურება, ჰიპოტენზია, რინიტი, შემცივნება, ტაქიკარდია, დაღლილობა, ყელ-ხახის ტკივილი, პერიფერიული შეშუპება, ერითემა
მეტაბოლიზმის და კვების მოშლა		ჰიპერქოლესტერინემია
დარღვევები ნერვული სისტემის	თავის ტკივილი	პარესთეზია, შაკიკი, თავბრუსხვევა,

მხრივ		იშიაზი
დარღვევები კანისა და კანქვეშა სისტემის მხრივ		ალოპეცია
ფსიქიატრიული დარღვევები		დეპრესია, შფოთვა
დარღვევები კუჭ-ნაწლავი ტრაქტის მხრივ		დისპეფსია, დიარეა, გასტრო-ეზოფაგური რეფლუქსი, პირისღრუს ლორწოვანის დაწყლულება, ტკივილი მუცლის ზედა ნაწილში
დარღვევები ძვალ-კუნთოვანი სისტემის და შემართებული ქსოვილის მხრივ		ართრალგია/ძვალ-კუნთოვანი ტკივილი, ოსტეოართრიტი, ბურსიტი

†ამცხრილშიშესულიაყველამოვლენამაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფში ინციდენტობის ≥ 2 -იანისხვაობითპლაცებოსჯგუფთანშედარებით.

*დამატებით, ინფუზიასთან დაკავშირებულ რეაქციებთან ასოცირებული, ნაკლების ხშირით აღწერილი, სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი მოვლენები მოიცავს: ზოგადშეშუპებას, ბრონქოსპაზმს, მსტვინავსუნთქვას, ხორხისშეშუპებას, ანგიონევროზულშეშუპებას, ზოგადქავილს, ანაფილაქსიას, ანაფილაქტოიდურ რეაქციას.

მკურნალობაზე მყოფ ყველა პოპულაციაში უსაფრთხოების პროფილი შეთავსებადი იყო კლინიკური კვლევების საკონტროლო პერიოდში დაფიქსირებულ უსაფრთხოების პროფილთან, წამლის ახალი გვერდითი რეაქციის გამოვლინების გარეშე.

მრავალჯერადი კურსები:

მკურნალობის მრავალჯერადი კურსები ასოცირებულია წგრ-ების იმ პროფილთან, რომელიც მკურნალობის პირველი კურსის შემდეგ გამოვლენილის ანალოგიურია. უსაფრთხოების პროფილი გაუმჯობესდა მკურნალობის მომდევნო კურსებთან ერთად ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების, რევმატოიდული ართრიტის გამწვავების და ინფექციების შემცირების შედეგად, რომელთაგან თითოეული უფრო ხშირი იყო მკურნალობის პირველი 6 თვის მანძილზე.

დამატებითი ინფორმაცია წამლის ზოგიერთი გვერდითი მოვლენის შესახებ:

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები:

კლინიკურ კვლევებში მაბტერა/რიტუქსანის მიღების შემდეგ ყველაზე ხშირად გამოვლენილი წამლის გვერდითი მოვლენები ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები იყო. მაბტერა/რიტუქსანით ნამკურნალევ 3095 პაციენტს შორის 1077-ს (35%) ერთი იდრ (ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქცია) მაინც განუვითარდა. იდრ-ების აბსოლუტური უმრავლესობა პირველი ან მე-2 ხარისხის იყო ზოგადიტოქსიკურობის კრიტერიუმით CTC (Common Toxicity Criteria). კლინიკურ კვლევებში მაბტერა/რიტუქსანის ნებისმიერი დოზის ინფუზიის შემდეგ რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტების 1%-ზე ნაკლებს (14/3095 პაციენტი) განუვითარდა ინფუზიასთან დაკავშირებული სერიოზული რეაქციები. მე-4 ხარისხის იდრ-ები არ გამოვლენილა და იდრ-ის შედეგად განვითარებულ სიკვდილიანობას ადგილი არ ჰქონია (იხ. გვერდითი მოვლენებ 2.6.2 პოსტმარკეტინგული გამოცდილება რევმატოიდული ართრიტის, გრანულომატოზური პოლიანგიიტის (ვეგენერის პოლიანგიტი)(გპა) და მიკროსკოპული პოლიანგიიტის (მპა) მქონე პაციენტებში). მე-3 ხარისხის მოვლენების და იმ იდრ-ების პროცენტული რაოდენობა, რომლებიც წამლის მოხსნას იწვევდა, შემცირდა მკურნალობის კურსის განმავლობაში და იშვიათი იყო მე-3 კურსის შემდეგ. ნიშნები და სიმპტომები, რომლებიც ინფუზიასთან დაკავშირებულ რეაქციაზე მიუთითებს (გულისრევა, ქავილი, ცხელება, ჭინჭრის ციება/გამონაყარი, შემცივნება, ტემპერატურის მომატება, კანკალი, ცხვირის ცემინება, ანგიონევროზული შეშუპება, ყელის გაღიზიანება, ხველა და ბრონქოსპაზმი, თანმხლები ჰიპოტენზიით ან ჰიპოტენზიის გარეშე) აღინიშნა 720/3095 (23%) პაციენტში მაბტერა/რიტუქსანით პირველი მკურნალობის პირველი ინფუზიის შემდეგ. გლუკოკორტიკოიდით ი.ვ. პრემედიკაციამ საგრძნობლად შეამცირა ამ მოვლენების განვითარების სიხშირე და სიმძიმე. (იხ. ქვეთავი 2.4.1 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები რევმატოიდული ართრიტის, გრანულომატოზური პოლიანგიიტის (ვეგენერის პოლიანგიტი)(გპა) და მიკროსკოპული პოლიანგიიტის (მპა) დროს).

ინფექციები:

მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებს შორის ინფექციის საერთო სიხშირე დაახლოებით 97 იყო 100 პაციენტზე წელიწადში. ინფექციები უპირატესად მსუბუქიდან საშუალო სიმძიმის იყო და უმეტესად მოიცავდა ზედა სასუნთქი გზების ინფექციებს და საშარდე გზების ინფექციებს. სერიოზული ინფექციების სიხშირე, რომელთაგან ზოგიერთი ფატალური გამოსავლით დასრულდა, დაახლოებით 4 იყო 100 პაციენტზე წელიწადში. ცხრილში 3 მოცემული წგრ-ების გარდა, სამედიცინო თვალსაზრისით სერიოზულ მოვლენებს შორის 1.9% სიხშირით იყო აღწერილი პნევმონია.

ავთვისებიანი სიმსივნეები:

მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის შემდეგ ავთვისებიანი სიმსივნეების ინციდენტობა კლინიკურ კვლევებში (0.8 შემთხვევა 100 პაციენტზე წელიწადში) მოსალოდნელ დიაპაზონში თავსდება შესაბამისი წლოვანების და სქესის პოპულაციის მიხედვით.

კლინიური კვლევის გამოცდილება ანცა-თან ასოცირებული ვასკულიტების (აავ) დროს

აავ-ის შემსწავლელ კლინიკურ კვლევაში 99 პაციენტს მკურნალობდნენ მაბტერა/რიტუქსანით (375 მგ/მ², კვირაში ერთხელ 4 კვირის განმავლობაში) და გლუკოკორტიკოიდებით (დამატებითი ინფორმაციისთვის იხ. სექცია 3.1.2 კლინიკური/ეფექტიანობის შემსწავლელი კვლევები).

ცხრილში 4 მოცემულია ყველა ის წგრ, რომლებიც გამოვლინდა $\geq 10\%$ სიხშირით მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის ჯგუფში. ცხრილში 4 მოცემული სიხშირეები შემოფარგლულია მხოლოდ ძალიან ხშირით ($\geq 1/10$).

ცხრილი 4 ძალიან ხშირი ($\geq 10\%$) წგრ-ების ინციდენტობა მაბტერა/რიტუქსანით ნამკურნალებ აავ-ის მქონე პაციენტებში კლინიკური კვლევის 6 თვის პერიოდში*

გვერდითი მოვლენები	რიტუქსიმაბი n = 99	ციკლოფოსფამიდი n = 98
ინფექციები და ინფესტაციები		
ინფექციები ^a	61 (61.6%)	46 (46.9%)
დარღვევები კუჭ-ნაწლავის მხრივ		
გულისრევა	18 (18.2%)	20 (20.4%)
დიარეა	17 (17.2%)	12 (12.2%)
დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ		
თავის ტკივილი	17 (17.2%)	19 (19.4%)
დარღვევები ძვალ-კუნთოვანი და შემაერთებული ქსოვილის მხრივ		
კუნთების სპაზმი	17 (17.2%)	15 (15.3%)
ართრალგია	13 (13.1%)	9 (9.2%)

დარღვევები სისხლისა და ლიმფური სისტემის მხრივ		
ანემია	16 (16.2%)	20 (20.4%)
ლეიკოპენია	10 (10.1%)	26 (26.5%)
ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის მდგომარეობა		
პერიფერიული შეშუპება	16 (16.2%)	6 (6.1%)
დაღლილობა	13 (13.1%)	21 (21.4%)
ფსიქიატრიული დარღვევები		
უძილობა	14 (14.4%)	12 (12.2%)
გამოკვლევები		
მომატებული ალტ	13 (13.1%)	15 (15.3%)
დარღვევები სუნთქვის, გულმკერდის და შუასაყარის ორგანოების მხრივ		
ხველა	13 (13.1%)	11 (11.2%)
ცხვირიდან სისხლდენა	11 (11.1%)	6 (6.1%)
ქოშინი	10 (10.1%)	11 (11.2%)
დარღვევები სისხლძარღვების მხრივ		
ჰიპერტენზია	12 (12.1%)	5 (5.1%)
იმუნური სისტემის დარღვევები		
ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები ^b	12 (12.1%)	11 (11.2%)
კანისა და კანქვეშა სისტემის დარღვევები		
გამონაყარი	10 (10.1%)	17 (17.3%)

* კვლევის დიზაინი იძლეოდა ჯვარედინი კვლევის ან შესაფერისი სამედიცინო გადაწყვეტილების (best medical judgement) შესაბამისად მკურნალობის საშუალებას და თითოეულ სამკურნალო ჯგუფში 13 პაციენტმა ჩაიტარა მორემკურნალობა კვლევის 6 თვიანი პერიოდის განმავლობაში.

^a რიტუქსიმაბის ჯგუფში ყველაზე ხშირი ინფექციები მოიცავდა ზედა სასუნთქო გზების ინფექციებს, საშარდე გზების ინფექციებს და პერპესზოსტერს.

^b რიტუქსიმაბის ჯგუფში აღწერილი ყველაზე ხშირი ტერმინები (გვერდითი მოვლენების სახით) მოიცავს ციტოკინის გამონთავის უფლების სინდრომს, წამოხურებას, ყელის გაღიზიანებას და ტრემორს.

დამატებითი ინფორმაცია წამლის ზოგიერთი გვერდითი რეაქციის შესახებ:

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები:

აავ-ის შემსწავლელ კლინიკურ კვლევაში ინფუზიასთან დაკავშირებულ რეაქციებად (იდრ-ები) განისაზღვრებოდა ნებისმიერი გვერდითი მოვლენა, განვითარებული ინფუზიის დაწყებიდან 24 სთ-ის განმავლობაში, რომელიც მკვლევარების მიერ ინფუზიასთან დაკავშირებულად იქნებოდა მიჩნეული უსაფრთხოების შესაფასებელ პოპულაციაში. მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობა ჩატარდა ოთხმოცდაცხრამეტ პაციენტს და მათ შორის 12%-ს სულ მცირე ერთი იდრმანც განუვითარდა. ყველა იდრპირველი ან მე-2 ხარისხის იყო. ყველაზე ხშირი იდრ-ები მოიცავდა ციტოკინის გამონთავისუფლების სინდრომს, წამოხურებას, ყელის გაღიზიანებას და ტრემორს. მაბტერა/რიტუქსანი ეძლეოდათ ინტრავენურ გლუკოკორტიკოიდებთან ერთად, რასაც შეუძლია შეამციროს ამ მოვლენების განვითარების სიხშირე და სიმძიმე.

ინფექციები:

მაბტერა/რიტუქსანით ნამკურნალევ 99 პაციენტს შორის ინფექციების საერთო სიხშირე დაახლოებით 210 იყო 100 პაციენტზე წელიწადში (95% CI 173-256). ინფექციები უპირატესად მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის იყო და ძირითადად ზედა სასუნთქი გზების ინფექციებით, ჰერპეს ზოსტერით და საშარდე გზების ინფექციებით იყო წარმოდგენილი. სერიოზული ინფექციების სიხშირე დაახლოებით 25 იყო 100 პაციენტზე წელიწადში. მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფში ყველაზე ხშირად აღწერილი ინფექცია 4%-იანი სიხშირით იყო პნევმონია.

ავთვისებიანი სიმსივნეები:

ავთვისებიანი სიმსივნეების ინციდენტობა კლინიკურ კვლევაში მაბტერა/რიტუქსანით ნამკურნალევ პაციენტებში 2.05 იყო 100 პაციენტზე წელიწადში. ინციდენტობის სტანდარტიზებული მაჩვენებლების მიხედვით, ავთვისებიანობის ეს სიხშირე აავ-ის მქონე პოპულაციაში წინასწარ აღწერილი სიხშირეების იდენტური აღმოჩნდა

2.6.1.1

ლაბორატორიული ცვლილებები

რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში

რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებს, რომლებსაც მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობდნენ, ჰიპოგამაგლობულინემია აღენიშნებოდათ (IgG ან IgM ნორმის ქვედა ზღვარზე ქვემოთ). IgG ან IgM-ის დაქვეითების შემდეგ

ინფექციების ზოგადი მაჩვენებლის ან მძიმე ინფექციების მომატება არ აღნიშნულა. რევმატოიდული ათროიტით დაავადებული პაციენტების მონაწილეობით ჩატარებულ კლინიკურ კვლევებში, მკურნალობის პირველი კურსის შემდეგ, გამოვლინდა მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობასთან დაკავშირებული ნეიტროპენიის მოვლენები, რომელთა უმრავლესობა გარდამავალი და მსუბუქი ან ზომიერი იყო.

კლინიკური კვლევების პლაცებოთი კონტროლირებული პერიოდების განმავლობაში, რიტუქსიმაბით ნამკურნალევი პაციენტების 0,94%-ს (13/1382) და პლაცებოს მიმღები პაციენტების 0,27%-ს (2/731) მძიმე (მე-3 ან მე-4 დონის) ნეიტროპენია განუვითარდა. ამ კვლევებში, მძიმე ნეიტროპენიის მაჩვენებელი იყო 1,06 და 0,53/100 პაციენტი წელიწადში, მკურნალობის პირველი კურსის შემდეგ, შესაბამისად, და 0,97 და 0,88/100 პაციენტი წელიწადში, მრავლობითი კურსის შემდეგ, შესაბამისად. აქედან გამომდინარე, ნეიტროპენია არასასურველ რეაქციად შეიძლება მხოლოდ პირველი კურსისთვის ჩაითვალოს. ნეიტროპენიის დაწყების დრო იცვლებოდა. კლინიკურ კვლევებში ნეიტროპენია არ უკავშირდებოდა მძიმე ინფექციების სიხშირის გამოვლენილ მატებას და პაციენტთა უმრავლესობა, ნეიტროპენიის ეპიზოდების შემდეგ, განაგრძობდა რიტუქსიმაბის დამატებითი კურსების მიღებას.

ანცა-სთან ასოცირებული ვასკულიტების (ავვ): გრანულომატოზური პოლიანგიიტის (ვეგენერის პოლიანგიტი)(გპა) და მიკროსკოპული პოლიანგიიტის (მპა) მქონე პაციენტებში

ვეგენერის გრანულომატოზით და მიკროსკოპული პოლიანგიიტით დაავადებულ პაციენტებს, რომლებსაც მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობდნენ, ჰიპოგამაგლობულინემია აღნიშნებოდათ (IgA, IgG ან IgM ნორმის ქვედა ზღვარზე ქვემოთ). მე-6 თვისთვის, რიტუქსანის ჯგუფში, პაციენტთა 27%, 58% და 51%-ს რომლებსაც იმუნოგლობულინის ნორმალური საწყისი დონე ჰქონდათ, IgA, IgG ან IgM-ის დაბალი დონე ჰქონდათ, ციკლოფოსფამიდის ჯგუფის 25%, 50% და 46%-თან შედარებით. IgA, IgG ან IgM-ის დაქვეითების შემდეგ ინფექციების ზოგადი მაჩვენებლის ან მძიმე ინფექციების მომატება არ აღნიშნულა. რიტუქსიმაბის აქტიურად კონტროლირებულ, რანდომიზებულ, ორმაგად ბრმა, მულტიცენტრულ, შედარებით მცირე ეფექტურობის არარსებობაზე ჩატარებულ კვლევაში, ვეგენერის გრანულომატოზით და მიკროსკოპული პოლიანგიიტით დაავადებულ პაციენტებში, რიტუქსიმაბის ჯგუფის 24%-ს (ერთეული კურსი) და ციკლოფოსფამიდის ჯგუფის 23%-ს ტოქსიკურობის საერთო კრიტერიუმებით მე-3 დონის ან უფრო მძიმე ნეიტროპენია განუვითარდათ. ნეიტროპენია არ უკავშირდებოდა რიტუქსიმაბით

ნამკურნალევ პაციენტებში მძიმე ინფექციების სიხშირის გამოვლენილ მატებას. რიტუქსიმაბის მრავლობითი კურსების გავლენა ნეიტროპენიის განვითარებაზე ვეგენერის გრანულომატოზით და მიკროსკოპული პოლიანგიტით დაავადებულ პაციენტებში, კლინიკურ კვლევებში არ შესწავლილა.

2.6.2 პოსტმარკეტინგული გამოცდილება

პაციენტები არა-ჰოჯკინის ლიმფომით და ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიით

ამ სექციაში აღწერილ სიხშირებს (იშვიათი, ძლიან იშვიათი) საფუძვლად უდევს სავაჭრო ქსელში რეალიზებული პრეპარატის მოსალოდნელი ზემოქმედება და უპირატესად, სპონტანური შეტყობინებებიდან მიღებული მონაცემები.

ინფუზიასთან დაკავშირებული მძიმე რეაქციების დამატებითი შემთხვევები იქნა აღწერილი მაბტერა/რიტუქსანის პოსტმარკეტინგული გამოყენების პერიოდში (*იხ. სექცია 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*).

მაბტერა/რიტუქსანის უსაფრთხოებაზე მიმდინარე პოსტმარკეტინგული დაკვირვების შემადგენელი ნაწილის სახით გამოვლენილ იქნა შემდეგი მძიმე გვერდითი მოვლენები:

გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ:

მძიმე კარდიალური მოვლენები, მათ შორის გულის უკმარისობა და მიოკარდიუმის ინფარქტის შემთხვევები გამოვლინდა უმეტესად იმ პაციენტებში, რომელთაც გულის დაავადებები ჰქონდათ ანამნეზში და/ან კარდიოტოქსიკურ ქიმიოთერაპიას იტარებდნენ და ძირითადად, ინფუზიასთან დაკავშირებულ რეაქციებთან იყო ასოცირებული. ძალიან იშვიათად იყო აღწერილი ვასკულიტი, უპირატესად კანის ფორმა, როგორცაა ლეიკოციტოკლასტური ვასკულიტი.

სასუნთქი სისტემის მხრივ:

სუნთქვის დარღვევა/უკმარისობა და ფილტვის ინფილტრატები ინფუზიასთან დაკავშირებულ რეაქციებთან კონტექსტში (*იხ. სექცია 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*). ინფუზიასთან დაკავშირებული ფილტვისმიერი მოვლენის სახით აღწერილია, აგრეთვე, ფილტვების ინტერსტიციული დაავადების შემთხვევები, ზოგიერთი მათგანი ფატალური გამოსავლით.

სისხლის და ლიმფური სისტემის მხრივ:

აღწერილია ინფუზიასთან დაკავშირებული შექცევადი მწვავე თრომბოციტოპენიის შემთხვევები.

კანი და კანის დანამატები:

კანის ბულოზური მძიმე რეაქციები, მათ შორის ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზის და სტევენს-ჯონსონის სინდრომის ფატალური შემთხვევები იყო იშვიათად აღწერილი.

ნერვული სისტემის მხრივ:

აღწერილია გარდამავალი უკანა ენცეფალოპათიის სინდრომის (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) / გარდამავალი უკანა ლეიკოენცეფალოპათიის სინდრომის (RPLS - reversible posterior leukoencephalopathy syndrome) შემთხვევები. ნიშნები და სიმპტომები მოიცავს მხედველობის მოშლას, თავის ტკივილს, კრუნჩხვებს და ფსიქიკური სტატუსის შეცვლას, მასთან ასოცირებული ჰიპერტენზიით ან მის გარეშე. PRES/ RPLS-ის დიაგნოზი მოითხოვს ტვინის სადიაგნოსტიკო ვიზუალიზაციით დადასტურებას. აღწერილ შემთხვევებში ცნობილი იყო PRES/ RPLS-ის რისკის ფაქტორები, მათ შორისპაციენტის ძირითადი დაავადება, ჰიპერტენზია, იმუნოსუპრესული თერაპია და /ან ქიმიოთერაპია.

იშვიათად იყო რეგისტრირებული კრანიალური ნეიროპათიის შემთხვევები, პერიფერიულ ნეიროპათიასთან ერთად ან მის გარეშე. კრანიალური ნეიროპათიის ნიშნები და სიმპტომები, როგორცაა მხედველობის მკვეთრი დაქვეითება, სმენის დაქვეითება, სხვა გრძნობათა აღქმის დაქვეითება და სახის ნერვის პარეზი, გამოვლინდა სხვადასხვა დროს მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის დამთავრებიდან რამდენიმე თვის განმავლობაში.

მთლიანი ორგანიზმის მხრივ:

შრატისმიერი დაავადების მსგავსი რეაქციები იქნა აღწერილი იშვიათად.

ინფექციები და ინფესტაციები:

აღწერილია B ჰეპატიტის რეაქტივაციის შემთხვევები, რომელთა უმეტესობა გამოვლინდა იმ პაციენტებში, რომლებიც რიტუქსიმაბს დებულობდნენ ციტოტოქსიკურ ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში (იხ. *სექცია 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას*). რიტუქსიმაბით მკურნალობის ფონზე რეგისტრირებულ იქნა სხვა მძიმე ვირუსული ინფექციები, როგორც ახალი, ისე არსებულის რეაქტივაცია ან დამძიმება, რომელთაგან ზოგიერთი ფატალური

აღმოჩნდა. პაციენტების უმრავლესობას რიტუქსიმაბი მიღებული ჰქონდა ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში ან ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციასთან ერთად. ამ სერიოზული ვირუსული ინფექციების მაგალითებია: ჰერპეს ვირუსებით (ციტომეგალოვირუსი -CMV, ჩუტყვავილას ვირუსი - Varicella zoster virus და მარტივი ჰერპესის ვირუსი - Herpes simplex virus), JC (John Cunningham virus) ვირუსით [პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია -**პმლ**] (იხ. ქვეთავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები) და C ჰეპატიტის ვირუსით გამოწვეული ინფექციები.

კაპოშის სარკომის პროგრესირების შემთხვევები გამოვლინდა მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებში, რომელთაც წინასწარ ჰქონდათ დადგენილი კაპოშის სარკომის დიაგნოზი. ეს შემთხვევები განვითარდა წამლის არამართებული დანიშვნისას და პაციენტების უმრავლესობა აივ-დადებითი იყო.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პერფორაციები, ზოგ შემთხვევაში ლეტალური გამოსავლით, იქნა აღწერილი პაციენტებში, რომლებიც მაბტერა/რიტუქსანს ღებულობდნენ ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში არა-ჰოჯკინის ლიმფომის სამკურნალოდ.

რევმატოიდული ართრიტი (რა) და ანცა-სთან ასოცირებული ვასკულიტები (ავ): გრანულომატოზური პოლიანგიიტი (ვეგენერის პოლიანგიიტი)(გპა) და მიკროსკოპული პოლიანგიიტი (მპა)

მაბტერა/რიტუქსანის უსაფრთხოებაზე პოსტმარკეტინგული დაკვირვების პერიოდში ქვევით მოცემული მოვლენები არის აღწერილი რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში. მსგავსი მოვლენების განვითარება მოსალოდნელია გპა და მპა მქონე პაციენტებში, თუმცა ჯერჯერობით არ გამოვლენილა ამ პაციენტების მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობისას.

ინფექციები და ინფესტაციები:

აღწერილია პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია (PML) და B ჰეპატიტის ვირუსის რეაქტივაცია.

ორგანიზმის ფუნქციის მოშლა:

აღწერილია შრატისმიერი დაავადების მსგავსი რეაქცია (serum-sickness like reaction).

კანის და კანქვეშა ქსოვილის დაზიანება:

ძალიან იშვიათ შემთხვევებში გამოვლინდა ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზი და სტივენს-ჯონსის სინდრომი, ზოგჯერ ფატალური გამოსავლით.

სისხლისა და ლიმფური სისტემის დარღვევები:

იშვიათ შემთხვევებში აღწერილია ნეიტროპენია, მათ შორის მძიმე ნეიტროპენია დაგვიანებული გამოვლინებით და პერსისტული ნეიტროპენია, რასაც ზოგჯერ თან ახლდა ფატალური ინფექციები.

ზოგადი დარღვევები და ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები:

გამოვლენილია მძიმე ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები, მათ შორის ზოგჯერ ფატალური გამოსავლით (*იხ. ქვეთავი 2.6.1 კლინიკური კვლევები*).

2.6.2.1 ლაბორატორული ცვლილებები

არა-ჰოჯკინის ლიმფომა

სისხლი და ლიმფური სისტემა

ნეიტროპენია: იშვიათად ნეიტროპენიის განვითარება იწყებოდა მაბტერა/რიტუქსანის ბოლო ინფუზიიდან ოთხი კვირის გავლის შემდეგ.

პოსტმარკეტინგულ პერიოდში: ვალდენსტრომის მაკროგლობულინემიის მქონე პაციენტებში რიტუქსიმაბის შემსწავლელ კვლევებში აღინიშნა შრატის IgM-ის დონის ტრანზიტორული მომატება მკურნალობის დაწყების შემდეგ, რაც შეიძლება სისხლის სიბლანტის მომატებასთან და მასთან დაკავშირებულ სიმპტომებთან იყოს ასოცირებული. ტრანზიტორულად მომატებული IgM, მინიმუმ საწყის დონეს, ჩვეულებრივ, ოთხ თვეში უბრუნდება.

2.7 ჭარბი დოზირება

კლინიკური კვლევების მონაცემები ადამიანებში მაბტერა/რიტუქსანის რეკომენდირებულზე უფრო მაღალი დოზით ინტრავენურად მიღების შესახებ შეზღუდულია. დღესღობით, მაბტერა/რიტუქსანის ყველაზე დიდი დოზა, რომელიც შესაწვლილი იყო ადამიანებში, არის 5000მგ (2250 მგ/მ²) ინტრავენურად, რაც გამოცდილი იქნა დოზის ესკალაციის შემსწავლელ კვლევაში ქრონიკული

ლიმფოციტური ლეიკემიის მქონე პაციენტებში უსაფრთხოების სხვა მოანცემები არ არის ცნობილი.

დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში დაუყოვნებლივ უნდა შემცირდეს ან შეწყდეს ინფუზია და განხორციელდეს პაციენტის მეთვალყურეობა. რეკომენდებულია სისხლის საერთო ანალიზის რეგულარული მონიტორინგი, ყურადღება უნდა მიექცეს B-უჯრედების გამოფიტვას ინფექციების რისკის გაზრდის გათვალისწინებით.

3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები

3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

რიტუქსიმაბი არის თავის/ადამიანის მონოკლონური ქიმერული ანტისხეული, რომელიც სპეციფიკურად უკავშირდება CD20 ტრანსმემბრანულ ანტიგენს. ეს ანტიგენი მდებარეობს პრე-B და მომწიფებულ B-ლიმფოციტებზე, მაგრამ არა ჰემატოპოეზურ ღეროვან უჯრედებზე, პრო-B-უჯრედებზე, ნორმალურ პლაზმურ უჯრედებზე, ან სხვა ნორმალურ ქსოვილზე. ანტიგენი ექსპრესირდება B-უჯრედოვანი არა-ჰოჯკინის ლიმფომების >95%-ში. ანტისხეულის შებოჭვის შემდეგ CD20 არ ინტერნალიზდება და არც გარემომცველ არემი ვრცელდება უჯრედის მემბრანიდან. CD20 არ ცირკულირებს პლაზმაში თავისუფალი ანტიგენის სახით და აქედან გამომდინარე, არ უწევს კონკურენციას სხვა ანტიგენებს ანტისხეულების შებოჭვაში.

რიტუქსიმაბი ბოჭავს CD20 ანტიგენს B-ლიმფოციტებზე და დასაბამს აძლევს იმუნოლოგიურ რეაქციებს, რომლებიც ხელს უწყობს B-უჯრედების ლიზისს. უჯრედების ლიზისის სავარაუდო მექანიზმებია კომპლემენტზე დამოკიდებული ციტოტოქსიკურობა (CDC), ანტისხეულზე დამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობა (ADCC) და აპოპტოზის ინდუქცია. და ბოლოს, in vitro კვლევებმა აჩვენა, რომ რიტუქსიმაბი იწვევს ადამიანის B-უჯრედოვანი რიგის წამლის მიმართ რეზისტენტული ლიმფომების სენსიბილიზაციას ზოგიერთი ქიმიოთერაპიული პრეპარატის ციტოტოქსიკური მოქმედების მიმართ.

პერიფერიულ სისხლში B-უჯრედების რაოდენობა ნორმის ქვედა ზღვარზე მეტად შემცირდა მაბტერა/რიტუქსანის პირველი დოზის შემდეგ. ავთვისებიანი ჰემატოლოგიური დაავადებების მქონე პაციენტების მკურნალობისას B-უჯრედების გამოფიტვა (განლევა) დაიწყო მკურნალობის პირველი 6 თვის პერიოდში და

ნორმალურ დონეს დაუბრუნდა მკურნალობის დასრულებიდან 12 ან, ზოგიერთ შემთხვევაში, მეტი თვის ვადაში (იხ. ქვეთავი 2.6.1 კლინიკური კვლევები, კლინიკური კვლევების გამოცდილება ონკოჰემატოლოგიაში).

რევმატიოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში პერიფერიულ სისხლში B-უჯრედების გამოფიტვის ხანგრძლივობა სხვადასხვა იყო. პაციენტების უმრავლესობას მომდევნო მკურნალობა უტარდებოდა გამოფიტული B-უჯრედების სრულ აღდგენამდე. პაციენტების მცირე ნაწილს პერიფერიულ სისხლში B-უჯრედების გამოფიტვა აღენიშნებოდა 2 წლის განმავლობაში ინტრავენური მაბტერა/რუტუქსანის ბოლო დოზის მიღებიდან.

აავ-ის მქონე პაციენტებში, რიტუქსიმაბის პირველი ორი გადასხმის შემდეგ პერიფერიული სისხლის CD19 B-უჯრედების გამოფიტვა უფრო ნაკლები იყო, ვიდრე 10 უჯრედი/მკლ-ზე და პაციენტთა უმრავლესობაში ამ დონეზე დარჩა 6 თვის განმავლობაში. 67 პაციენტიდან, რომელთა შეფასება მოხდა ადამიანის თავის საწინააღმდეგო ანტისხეულის არსებობაზე, არცერთი მათგანი არ აღმოჩნდა დადებითი ამ ანტისხეულზე. ადამიანის ანტი-ქიმერულ ანტისხეულზე გამოკვლეული არა-ჰოჯკინის ლიმფომით დაავადებული 356 პაციენტიდან დადებითი აღმოჩნდა 1.1% (4 პაციენტი).

3.1.2 კლინიკური/ეფექტიანობის შემსწავლელი კვლევები

დაბალი ხარისხის ან ფოლიკულური არა-ჰოჯკინისლიმფომა

მონოთერაპია

საწყისი მკურნალობა, კვირაში ერთხელ 4 კვირის განმავლობაში

ბაზისურ კვლევაში, მორეციდივე ან დაბალი ხარისხის ქიმიორეზისტენტული ან B-უჯრედოვანი ფოლიკულური აჰლ-ით დაავადებული 166 პაციენტი ლეზულობდა 375 მგ/მ² მაბტერა/რიტუქსანს ი.ვ. ინფუზიის გზით, ყოველ კვირაში ერთხელ, ოთხი კვირის განმავლობაში. პასუხების ჯამური სიხშირე (პჯს) კვლევაში ჩართული ყველა პაციენტისთვის, რომელმაც მკურნალობა დაიწყო (ITT-intent-to-treat პოპულაცია), იყო 48% (CI_{95%} 41%-56%), მათ შორის 6% იყო სრული პასუხი (სპ) და 42% იყო ნაწილობრივი პასუხი(ნპ). მოპასუხე პაციენტებისთვის წინასწარ პროგნოზირებული მედიანური დრო დაავადების პროგრესირებამდე (დდპ) იყო 13.0 თვე.

ქვეჯგუფების ანალიზისას პჯს უფრო მაღალი იყო IWF კლასიფიკაციის მიხედვით B, C, და D ჰისტოლოგიური ქვეტიპების მქონე პაციენტებში A ქვეტიპის მქონე

პაციენტებთან შედარებით (58% vs 12%), უფრო მაღალი იმ პაციენტებში, ვისაც ყველაზე დიდი დაზიანების (სიმსივნური კერის) დიამეტრი < 5 სმ ჰქონდა, იმათთან შედარებით, ვისაც ყველაზე დიდი დაზიანების დიამეტრი >7 სმ ჰქონდა (53% vs 38%), **პჯს** უფრო მაღალი იყო, აგრეთვე, პაციენტებში ქიმიოსენსიტიური რეციდივით, ქიმიორეზისტენტული რეციდივის მქონე (რაც განისაზღვრება პასუხის ხანგრძლივობით <3 თვეზე) პაციენტებთან შედარებით (50% vs 22%). წინასწარ აუტოლოგიური ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციით ნამკურნალევ პაციენტებში **პჯს** იყო 78% იმ პაციენტების 43%-თან შედარებით, რომლებსაც აუტოლოგიური ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია არ ჰქონდათ ჩატარებული. ასაკს, სქესს, ლიმფომის ხარისხს, საწყის დიაგნოზს, მასიური ლიმფადენოპათიის არსებობა-არარსებობას, ლდჰ-ის ნორმალურ ან მომატებულ დონეს, და არც ექსტრანოდალური დაავადების არსებობას მაბტერა/რიტუქსანის მიმართ პასუხზე სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გავლენა (ფიშერის ზუსტი კრიტერიუმით) არ მოუხდენია.

სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კორელაცია აღინიშნა პასუხის სიხშირესა და ძვლის ტვინის დაზიანებას (დაზიანებაში ჩათრევას) შორის. ძვლის ტვინის დაზიანების მქონე პაციენტების 40% პასუხობდა მკურნალობას იმ პაციენტების 59%-თან შედარებით, რომელთაც ძვლის ტვინის დაზიანება არ აღენიშნებოდათ ($p=0.0186$). ეს მონაცემები არ დადასტურდა საფეხურებრივი ლოგისტიკური რეგრესიული ანალიზით, რომელშიც პროგნოზულ ფაქტორებად შემდეგი ფაქტორები იქნა იდენტიფიცირებული: ჰისტოლოგიური ტიპი, bcl-2 პოზიტიურობა (აპოპტოზის რეგულატორის არსებობა) საწყის ეტაპზე, რეზისტენტობა ბოლო ქიმიოთერაპიის მიმართ და მასიური ლიმფადენოპათია.

საწყისი მკურნალობა, კვირაში ერთხელ 8 კვირის განმავლობაში

მულტიცენტრულ, ერთჯგუფიან კვლევაში მორეციდივე ან ქიმიორეზისტენტული, დაბალი ხარისხის, ან B-უჯრედული ფოლიკულური **აჰლ**-ით დაავადებული 37 პაციენტი ღებულობდა 375 მგ/მ² მაბტერა/რიტუქსანს ი.ვ. ინფუზიის გზით, ყოველ კვირაში ერთხელ, რვა კვირის განმავლობაში. **პჯს** იყო 57% (CI_{95%} 41% – 73%; სპ 14%, ნპ 43%), მოპასუხე პაციენტებისთვის წინასწარ პროგნოზირებული მედიანური დრო დაავადების პროგრესირებამდე (**დღძ**) იყო 19.4 თვე (დიაპაზონით 5.3-დან 38.9 თვემდე).

საწყისი მკურნალობა მასიური ლიმფადენოპათიის დროს, კვირაში ერთხელ 4 კვირის განმავლობაში

სამი კვლევის გაერთიანებული მონაცემებით მორეციდივე ან ქიმიოთერაპიის ტენტული, მასიური ლიმფადენოპათიის მქონე (ერთი დაზიანება ≥ 10 სმ დიამეტრით), დაბალი ხარისხის ან B-უჯრედოვანი ფოლიკულური აპლ-ით დაავადებული 39 პაციენტი ღებულობდა 375 მგ/მ² მაბტერა/რიტუქსანს ი.ვ. ინფუზიის გზით, ყოველ კვირაში ერთხელ, ოთხი კვირის განმავლობაში. მოპასუხე პაციენტებისთვის პასუხების ჯამური სიხშირე (პჯს) იყო 36% (CI_{95%} 21% – 51%; სპ 3%, ნპ 33%). მედიანური დრო დაავადების პროგრესირებამდე (დდპ) იყო 9.6 თვე (დიაპაზონი 4.5-დან 26.8 თვემდე).

განმეორებითი მკურნალობა, კვირაში ერთხელ 4 კვირის განმავლობაში

ერთჯგუფიან მულტიცენტრულ კვლევაში მორეციდივე ან ქიმიოთერაპიის ტენტული, დაბალი ხარისხის ან B-უჯრედოვანი ფოლიკულური აპლ-ით დაავადებული 58 პაციენტი, რომლებშიც მაბტერა/რიტუქსანის წინა კურსზე ობიექტური კლინიკური პასუხი იქნა მიღწეული, განმეორებით იტარებდა მკურნალობას 375 მგ/მ² მაბტერა/რიტუქსანით, ი.ვ. ინფუზიის გზით, ყოველ კვირაში ერთხელ, ოთხი კვირის განმავლობაში. ამ პაციენტებიდან სამს, მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის ორი კურსი ჰქონდა ჩატარებული კვლევაში ჩართვამდე და ამდენად, კვლევის ფარგლებში ჩაიტარა მესამე კურსი. ორ პაციენტს ორჯერ ჩაუტარდა განმეორებითი მკურნალობა კვლევის განმავლობაში. მოპასუხე პაციენტებისთვის კვლევაში ჩატარებული 60 განმეორებითი მკურნალობიდან პჯს იყო 38% (CI_{95%} 26% – 51%; 10% სპ, 28% ნპ), ხოლო წინასწარ დაგეგმილი მედიანური დდპ იყო 17.8 თვე (დიაპაზონი 5.4-დან – 26.6 თვემდე). ეს მონაცემი კარგად ეთანხმება მაბტერა/რიტუქსანის წინა კურსის შემდეგ მიღწეულ დროს დაავადების პროგრესირებამდე (დდპ) (12.4 თვე).

ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში

საწყისი მკურნალობა

რანდომიზებულ ღია კვლევაში ფოლიკულური ლიმფომით დაავადებული, წინასწარ არანამკურნალევი სულ 322 პაციენტი იყო რანდომიზებული ან CVP ქიმიოთერაპიის (ციკლოფოსფამიდი 750 მგ/მ², ვინკრისტინი 1.4 მგ/მ², 2 მგ მაქსიმალურ დოზამდე პირველ დღეს და პრედნიზოლონი 40 მგ/მ²/დღეში 1 – 5 დღეებში) მისაღებად ყოველ 3 კვირაში ერთელ 8 ციკლად, ან CVP-თან კომბინაციაში 375 მგ/მ² მაბტერა/რიტუქსანის (R-CVP) მისაღებად. მაბტერა/რიტუქსანი ინიშნებოდა მკურნალობის ყოველი კურსის პირველ დღეს. მკურნალობა და კვლევა ეფექტიანობაზე ჩაუტარდა სულ 321 პაციენტს (162 R-CVP, 159 CVP).

პაციენტებზე დაკვირვების მედიანური დრო იყო 53 თვე. R-CVP თერაპიამ მნიშვნელოვანი უპირატესობა გამოავლინა CVP თერაპიასთან შედარებით ძირითადი საბოლოო წერტილის, მკურნალობის უეფექტობის კონსტატაციამდე დროის თვალსაზრისით (27 თვე vs 6.6 თვე, $p < 0.0001$, ლოგრანგული კრიტერიუმით). პაციენტების პროცენტული რაოდენობა სიმსივნური პასუხით (სრული პასუხი, დაუდასტურებელი სრული პასუხი, ნაწილობრივი პასუხი) გაცილებით მაღალი იყო ($p < 0.0001$ ხი-კვადრატის კრიტერიუმით) R-CVP ჯგუფში (80.9%), ვიდრე CVP ჯგუფში (57.2%). R-CVP-ით მკურნალობამ მნიშვნელოვნად გაახანგრძლივა დრო დაავადების პროგრესირებამდე ან სიკვდილამდე CVP-ით მკურნალობასთან შედარებით, 33.6 თვე და 14.7 თვე შესაბამისად ($p < 0.0001$, ლოგრანგული კრიტერიუმით). პასუხის მედიანური ხანგრძლივობა იყო 37.7 თვე R-CVP ჯგუფში და 13.5 თვე – CVP ჯგუფში ($p < 0.0001$, ლოგრანგული კრიტერიუმით). საერთო გადარჩენის მაჩვენებლის მიხედვით მკურნალობის ჯგუფებს შორის სხვაობამ დიდი კლინიკური უპირატესობა გამოავლინა ($p=0.029$, ცენტრიდან სტრატეგიცირებული ლოგრანგული კრიტერიუმით): გადარჩენის მაჩვენებლები 53 თვის შემდეგ R-CVP ჯგუფის პაციენტებისთვის იყო 80.9%, CVP ჯგუფის პაციენტების 71.1%-თან შედარებით.

სამი სხვა რანდომიზებული კვლევის შედეგებმა, რომლებშიც მაბტერა/რიტუქსანს CVP (CHOP, MCP, CHVP/ინტერფერონი- α) რეჟიმების გარდა სხვა ქიმიოთერაპიულ რეჟიმებთან კომბინაციაში იყენებდნენ, აგრეთვე მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება აჩვენა პასუხების სიხშირის და დროზე დამოკიდებული პარამეტრების, ისევე როგორც საერთო გადარჩენის მაჩვენებლის თვალსაზრისით. ოთხივე კვლევიდან მიღებული საკვანძო შედეგები შეჯამებულია ქვემოთ მოცემულ ცხრილში 5.

ცხრილი 5 ფოლიკულური ლიმფომის დროს სხვადასხვა ქიმიოთერაპიულ რეჟიმთან ერთად მიღებული მაბტერა/რიტუქსანის შედეგიანობის შესაფასებელი III ფაზის ოთხი რანდომიზებული კვლევის ძირითადი შედეგების შეჯამება

კვლევა	მკურნალობა, n	დაკვირვების მედიანური პერიოდი, თვეები	პჯს %	სპ, %	მედიანური დმუ/პთგ/მთგ თვეები	სგ-ის მაჩვენებლები, %
M39021	CVP, 159	53	57	10	მედიანური დდბ 14.7	53 თვე 71.1

	R-CVP, 162		81	41	33.6 P<0.0001	80.9 p=0.029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	მედიანური დმუ 2.6 წელი მიღწეული არ არის p < 0.001	18 თვე 90 95 p = 0.016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	მედიანური პთგ 28.8 მიღწეული არ არის p < 0.0001	48 თვე 74 87 p = 0.0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	მედიანური მთგ 36 მიღწეული არ არის p < 0.0001	42 თვე 84 91 p = 0.029

დდბ – დრო (დაავადების) პროგრესირებამდენსიკვდილამდე

პთგ– პროგრესირებისგანთავისუფალიგადარჩენა

დმუ–დრომკურნალობისუფექტობისკონსტატაციამდე

სგ-ისმაჩვენებლები – გადარჩენისმაჩვენებლებიანალიზისდროისთვის

შემანარჩუნებელი თერაპია

წინასწარ არანამკურნალევიფოლიკულოური აპლ

პროსპექტულ, ღია, საერთაშორისო, მულტიცენტრულ, III ფაზის კვლევაში 1193 პაციენტი წინასწარ არანამკურნალევი, გავრცელებული ფოლიკულოური ლიმფომით ინდექციურ თერაპიას იტარებდა R-CHOP(n=881), R-CVP (n=268) ან R-FCM (n=44) რეჟიმით, მკვლევარის არჩევანის საფუძველზე. ინდექციურ თერაპიას უპასუხა სულ 1078 პაციენტმა, რომელთაგან 1018 რანდომიზებული იყო მაბტერა/რიტუქსანის შემანარჩუნებელი თერაპიის (n=505), ან დაკვირვების (n=513) ჯგუფებში.

მკურნალობის ეს ორი ჯგუფი საწყისი მახასიათებლების და დაავადების სტატუსის თვალსაზრისით შესაბამისად იყო დაბალანსებული. მატერა/რიტუქსანით შემანარჩუნებელი თერაპია მოიცავდა მხოლოდ მატერა/რიტუქსანის ინფუზიას, დოზით 375 მგ/მ² სხეულის ზედაპირის ფართობზე, ყოველ 2 თვეში ერთხელ, დაავადების პროგრესირებამდე, ან ორი წლის მაქსიმალური ვადით. დაკვირვების მედიანური დროის, რანდომიზაციიდან 25 თვის შემდეგ, მატერა/რიტუქსანით შემანარჩუნებელი თერაპიის შედეგად მიღებული იქნა ძირითადი საბოლოო წერტილის, მკვლევარის მიერ შეფასებული პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენის (პთგ), კლინიკურად არსებითი და სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება, შემანარჩუნებელი თერაპიის გარეშე მყოფ, წინასწარ არანამკურნალებ, ფოლიკულური აჰლ-ით დაავადებულ პაციენტებთან შედარებით (ცხრილი). პთგ-ის მხრივ ეს გაუმჯობესება დადასტურებულია დამოუკიდებელი სადამკვირვებლო კომიტეტის(დსკ) (independent review committee -IRC)მიერ (ცხრილი 6).

მაბტერა/რიტუქსანით შემანარჩუნებელი მკურნალობის საგრძნობი უპირატესობა გამოჩნდა აგრეთვე დამატებითი საბოლოო წერტილების მხრივ, როგორცაა მოვლენისგან თავისუფალი გადარჩენა (მთგ - EFS), დრო შემდგომ ანტილიმფომურ მკურნალობამდე (დშლმ-TNLT), დრო შემდგომ ქიმიოთერაპიამდე (დშქთ -TNCT) და პასუხის ჯამური სიხშირე (პჯს -ORR)) (ცხრილი).

ცხრილი 6 მატერა/რიტუქსანის შემანარჩუნებელი თერაპიის ეფექტიანობის შედეგების მიმოხილვა დაკვირვებასთან შედარებით (დაკვირვების მედიანურიდრო 25 თვე)

ეფექტიანობის პარამეტრი	დაკვირვება (N=513)	რიტუქსიმაბი (N=505)	ლოგრანგული P მაჩვენებელი	რისკის შემცირება
ძირითადი ეფექტიანობა				
პთგ (მედიანა)	NE	NE	<0.0001	50%
დამატებითი ეფექტიანობა				
პთგ (მედიანა)*	30.9 თვე	37.1 თვე	<0.0001	46%
მთგ(მედიანა)	37.8 თვე	NE	<0.0001	46%
სგ (მედიანა)	NE	NE	0.7246	11%

დმლმ (მედიანა)	NE	NE	0.0003	39%
დშქთ (მედიანა)	NE	NE	0.0011	40%
პჯს**	55.0%	74.0%	<0.0001 [შანსების ფარდობა = 2.33]	
სრული პასუხის სიხშირე (სპ/დსპ) **	47.7%	66.8%	<0.0001 [შანსების ფარდობა = 2.21]	

* შეფასებული დამოუკიდებელი სადამკვირვებლო კომიტეტის მიერ (დსკ)

** შემანარჩუნებელი მკურნალობის/ დაკვირვების ბოლოს; **პთგ:**
 პროგრესირების განთავისუფალიგადარჩენა; **მთგ:** მოვლენის განთავისუფალიგადარჩენა; **სგ:**
 საერთო გადარჩენა; **დშქთ:** დროშემდგომანტილიმფომურ მკურნალობამდე;
დშქთ: დროშემდგომქიმიოთერაპიამდე
 NE: (Not estimable at time of clinical cut-off) - შეფასება ვერ ხერხდება კლინიკური მონაცემების
 შეგროვების დასრულების დროისთვის

მაბტერა/რიტუქსანით შემანარჩუნებელმა თერაპიამ განაპირობა მყარი უპირატესობა ყველა ტესტირებულ ქვეჯგუფში შემდეგი პარამეტრების მიხედვით: სქესი (მამრობითი, მდედრობითი), ასაკი (<60 წელი, >= 60 წელი), ფოლიკულური ლიმფომის საერთაშორისო პროგნოზული ინდექსის FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) მაჩვენებელი (1, 2 ან 3), ინდუქციური თერაპია (R-CHOP, R-CVP ან R-FCM), ინდუქციურ თერაპიაზე პასუხის ხარისხის მიუხედავად (სპ ან ნპ).

მორეციდივე/რეფრაქტერული ფოლიკულური აპლ

პროსპექტულ, ღია, საერთაშორისო, მულტიცენტრულ, III ფაზის კვლევაში მორეციდივე/რეფრაქტერული ფოლიკულური აპლ-ით დაავადებული 465 პაციენტი რანდომიზებული იყო პირველ საფეხურზე ან CHOP (ციკლოფოსფამიდი, დოქსორუბიცინი, ვინკრისტინი, პრედნიზოლონი; n=231) ან მაბტერა/რიტუქსანი დამატებული CHOP (R-CHOP, n=234) ინდუქციური თერაპიის ჯგუფებში. მკურნალობის ეს ორი ჯგუფი საწყისი მახასიათებლების და დაავადების სტატუსის თვალსაზრისით შესაბამისად იყო დაბალანსებული. პაციენტები, რომლებმაც ინდუქციური თერაპიის შემდეგ სრულ ან ნაწილობრივ რემისიას მიაღწიეს, სულ 334 პაციენტი, რანდომიზებული იყვნენ მეორე საფეხურზე მაბტერა/რიტუქსანით შემანარჩუნებელი თერაპიის (n=167) ან დაკვირვების ჯგუფებში (n=167). მაბტერა/რიტუქსანით შემანარჩუნებელი თერაპია მოიცავდა მხოლოდ მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიას, დოზით 375 მგ/მ² სხეულის ზედაპირის ფართობზე,

ყოველ 3 თვეში ერთხელ, დაავადების პროგრესირებამდე ან ორი წლის მაქსიმალური ვადით.

ეფექტიანობის საბოლოო ანალიზი მოიცავდა კვლევის ორივე ნაწილში რანდომიზებულ ყველა პაციენტს. ინდუქციურ ფაზაში რანდომიზებულ პაციენტებს შორის R-CHOP-თერაპიამ მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა მორეციდივე/რეფრაქტერული ფოლიკულური აპლ-ით დაავადებული პაციენტების გამოსავალი, CHOP ჯგუფთან შედარებით, დაკვირვების მედიანური დროის, 31 თვის შემდეგ. (იხ ცხრილი 7).

ცხრილი 7 ინდუქციის ფაზა: CHOP და R-CHOP ეფექტიანობის შედეგების შედარებითი მიმოხილვა (დაკვირვების მედიანური დრო - 31 თვე)

	CHOP	R-CHOP	p-მაჩვენებელი	რისკის შემცირება ¹⁾
ძირითადი ეფექტიანობა				
ORR/პჯს²⁾	74%	87%	0.0003	na
CR/სპ²⁾	16%	29%	0.0005	na
PR/ნპ²⁾	58%	58%	0.9449	na
დამატებითი ეფექტიანობა				
OS/სგ (მედიანური დრო)	NR	NR	0.0508	32%
PFS/პთგ (მედიანური დრო)	19.4 თვე.	33.2 თვე.	0.0001	38%

¹⁾ შეფასებები გამოანგარიშებული არის კვების შეფარდებით

²⁾ მკვლევარის მიერ შეფასებული უკანასკნელის იმ სივნივი პასუხი.

„პასუხის“

„პირველადი“ სტატისტიკური ანალიზი იყო ცვლილებების ტენდენციის ანალიზი: სრული პასუხი (CR) შედარებული ინაწილობრივ პასუხთან (PR), შედარებული პასუხის არარსებობასთან (p < 0.0001)

შემოკლებები: NA (not available) - არესადაგება; NR (not reached) - არარის მიღწეული; პჯს: - პასუხების ჯამურის იხშირე; CR-სრული პასუხი; PR-ნაწილობრივი პასუხი; OS-საერთო გადაარჩენა; PFS-პროგრესირების განთავისუფალი გადაარჩენა.

კვლევის შემანარჩუნებელი მკურნალობის ფაზაში რანდომიზებული პაციენტებისთვის დაკვირვების მედიანური დრო იყო 28 თვე შემანარჩუნებელი მკურნალობის ჯგუფში რანდომიზაციის შემდეგ. მაბტერა/რიტუქსანიით შემანარჩუნებელმა მკურნალობამ ძირითადი საბოლოო წერტილის, პთგ-ის (შემანარჩუნებელი მკურნალობის ჯგუფში რანდომიზაციიდან რეციდივამდე, დაავადების პროგრესირებამდე ან სიკვდილამდე დროის) კლინიკურად

საყურადღებო და სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება გამოიწვია, მხოლოდ დაკვირვებასთან შედარებით ($p < 0.0001$ ლოგრანგული კრიტერიუმით). მედიანური პთგ იყო 42.2 თვე მანტერა/რიტუქსანით შემანარჩუნებელი მკურნალობის ჯგუფში, დაკვირვების ჯგუფის 14.3 თვესთან შედარებით. კოქსის რეგრესიული ანალიზის გამოყენებით აღმოჩნდა, რომ პროგრესირებადი დაავადების განვითარების ან სიკვდილის რისკი 61%-ით შემცირდა მანტერა/რიტუქსანით შემანარჩუნებელი მკურნალობის შემდეგ, დაკვირვების ჯგუფთან შედარებით (95% CI; 45%-72%). კაპლან-მეიერის მეთოდით შეფასებული პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენის მაჩვენებლები 12 თვის შემდეგ 78% იყო მანტერა/რიტუქსანის შემანარჩუნებელ ჯგუფში დაკვირვების ჯგუფის 57%-თან შედარებით. საერთო გადარჩენის ანალიზმა დაადასტურა მანტერა/რიტუქსანის შემანარჩუნებელი მკურნალობის მნიშვნელოვანი უპირატესობა დაკვირვების ჯგუფთან შედარებით ($p = 0.0039$ ლოგრანგული კრიტერიუმით). მანტერა/რიტუქსანით შემანარჩუნებელმა მკურნალობამ 56%-ით შეამცირა სიკვდილის რისკი (95% CI; 22%-75%).

მანტერა/რიტუქსანით შემანარჩუნებელმა მკურნალობამ მნიშვნელოვნად გაახანგრძლივა მედიანური დრო ლიმფომის საწინააღმდეგო ახალ მკურნალობამდე, ვიდრე მხოლოდ დაკვირვებამ (38.8 თვე შედარებით 20.1 თვესთან, $p < 0.0001$ ლოგრანგული კრიტერიუმით). ახალი მკურნალობის დაწყების რისკი შემცირდა 50%-ით (95% CI; 30%-64%). იმ პაციენტებში, რომლებიც ინდუქციური მკურნალობის განმავლობაში საუკეთესო პასუხის სახით აღწევენ სრულ პასუხს და/ან დაუდასტურებელ სრულ პასუხს (სპ/დსპ), მანტერა/რიტუქსანით შემანარჩუნებელმა მკურნალობამ მნიშვნელოვნად გაახანგრძლივა დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენის (დთგ) მედიანური დრო დაკვირვების ჯგუფთან შედარებით (53.7 vs 16.5 თვე, $p = 0.0003$ ლოგრანგული კრიტერიუმით) (ცხრილი 8). რეციდივის რისკი სრული პასუხით რესპონდერებში შემცირდა 67%-ით (95% CI; 39%-82%).

ცხრილი 8 შემანარჩუნებელი (მკურნალობის) ფაზა: მანტერა/რიტუქსანი შედარებული დაკვირვებასთან, ეფექტიანობის შედეგების მიმოხილვა (დაკვირვების მედიანური დრო - 28 თვე)

ეფექტიანობის პარამეტრი	კაპლან-მეიერის მეთოდით განსაზღვრული მედიანური დრო მოვლენისგანვითარებამდე (თვეები)			რისკის შემცირება
	დაკვირვება (N = 167)	მანტერა/რიტუქსანი	ლოგრანგული p-მაჩვენებელი	

		(N=167)		
პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენა (პთგ)	14.3	42.2	<0.0001	61%
საერთო გადარჩენა (სგ)	NR	NR	0.0039	56%
დრო ლიმფომის ახალ მკურნალობამდე	20.1	38.8	<0.0001	50%
დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენა	16.5	53.7	0.0003	67%
ანალიზი ქვეჯგუფების მიხედვით				
პთგ				
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%
სგ				
CHOP	NR	NR	NR	55%
R-CHOP	NR	NR	NR	56%

NR (not reached): მიღწეული არ არის; *: მისადაგება მხოლოდ იმ პაციენტებს, რომლებიც აღწევნ სრულ პასუხს (სპ).

მაბტერა/რიტუქსანით შემანარჩუნებელი მკურნალობის უპირატესობა დადასტურდა ყველა ქვეჯგუფის ანალიზისას, ინდუქციური მკურნალობის რეჟიმის (CHOP ან R-CHOP) ან ინდუქციურ მკურნალობაზე პასუხის ხარისხის (სპ ან ნპ) მიუხედავად (ცხრილი 7). მაბტერა/რიტუქსანით შემანარჩუნებელმა მკურნალობამ საგრძნობლად გაახანგრძლივა პთგ-ისმედიანური მაჩვენებელი როგორც იმ პაციენტებში, რომლებიც პასუხობდნენ CHOP ინდუქციურ თერაპიას (მედიანური პთგ 37.5 თვე vs 11.6 თვე, $p<0.0001$), ასევე იმ პაციენტებში, რომლებიც პასუხობდნენ R-CHOP ინდუქციურ თერაპიას (მედიანური პთგ 51.9 თვე vs 22.1 თვე, $p=0.0071$). მაბტერა/რიტუქსანით შემანარჩუნებელმა მკურნალობამ აგრეთვე განაპირობა კლინიკურად მნიშვნელოვანი უპირატესობა საერთო გადარჩენის მაჩვენებლის მიხედვით როგორც იმ პაციენტებისთვის, რომლებიც პასუხობდნენ CHOP თერაპიას, ისე იმ

პაციენტებისთვის, რომლებიც პასუხობდნენ R-CHOP თერაპიას კლინიკური კვლევის ინდუქციურ ფაზაში.

მაბტერა/რიტუქსანით შემანარჩუნებელმა მკურნალობამ, გარდა იმ მცირე ქვეჯგუფისა, რომელსაც მასიური ლიმფადენოპათიის მქონე პაციენტები შეადგენდნენ, მყარი უპირატესობა განაპირობა ყველა საკვლევ ჯგუფში [სქესის (მამრობითი, მდედრობითი), ასაკის (≤ 60 წელი, > 60 წელი), სტადიის (III, IV), ჯანმო-ს ზოგადი მდგომარეობის მაჩვენებლის (0 vs >0), B სიმპტომების (არსებობა, არარსებობა), დაზიანებაში ძვლის ტვინის ჩართულობის (არა vs დიახ), საერთაშორისო პროგნოზული ინდექსის - IPI (0-2 vs 3-5), ფოლიკულური ლიმფომების საერთაშორისო პროგნოზული ინდექსის -FLIPI (0-1 vs 2 vs 3-5), ექსტრანოდალური ლოკალიზაციის კერების რაოდენობის (0-1 vs >1), ნოდალური ლოკალიზაციის კერების რაოდენობის (< 5 vs ≥ 5), მკურნალობის წინა რეჟიმების რაოდენობის (1 vs 2), წინა თერაპიაზე საუკეთესო პასუხის (სრული პასუხი/ნაწილობრივი პასუხი vs არაგანკურნებადი დაავადება/პროგრესირებადი დაავადება), ჰემოგლობინის (< 12 გ/დლ vs ≥ 12 გ/დლ), β_2 -მიკროგლობულინის (< 3 მგ/ლ vs ≥ 3 მგ/ლ), ლდჰ-ის (მომატებული, მომატების გარეშე) მიხედვით].

დიფუზური B-მსხვილუჯრედოვანი არა-ჰოჯკინის ლიმფომა

რანდომიზებულ, ღია კვლევაში დიფუზური B-მსხვილუჯრედოვანი ლიმფომით დაავადებული სულ 399 წინასწარ არანამკურნალევი ხანდაზმული პაციენტი (60-დან 80 წლამდე) ღებულობდა ან სტანდარტულ CHOP ქიმიოთერაპიას (ციკლოფოსფამიდი 750 მგ/მ², დოქსორუბიცინი 50 მგ/მ², ვინკრისტინი 1.4 მგ/მ² მაქსიმალურ 2 მგ დოზამდე პირველ დღეს და პრედნიზოლონი 40 მგ/მ²/დღეში 1 – 5 დღეებში) ყოველ 3 კვირაში ერთელ 8 ციკლად, ან 375 მგ/მ² მაბტერა/რიტუქსანს CHOP თერაპიასთან ერთად (R-CHOP). მაბტერა/რიტუქსანის შეყვანა ხდებოდა მკურნალობის კურსის პირველ დღეს.

ეფექტიანობის საბოლოო ანალიზი მოიცავდა ყველა რანდომიზებულ პაციენტს (197 CHOP, 202 R-CHOP), ხოლო დაკვირვების პერიოდის მედიანური ხანგრძლივობა დაახლოებით 31 თვეს შეადგენდა. მკურნალობის ორივე ჯგუფი შესაბამისად იყო ბალანსირებული საწყისი მახასიათებლების და დაავადების სტატუსის თვალსაზრისით. საბოლოო ანალიზმა დაადასტურა, რომ R-CHOP მნიშვნელოვნად ზრდიდა მოვლენისგან თავისუფალი გადარჩენის ხანგრძლივობას (ეფექტიანობის ძირითადი პარამეტრი, როდესაც მოვლენაში იგულისხმებოდა სიკვდილი, რეციდივი

ან ლიმფომის პროგრესირება, ან ლიმფომის საწინააღმდეგო ახალი მკურნალობის დაწყება) ($p=0.0001$). კაპლან-მეიერის მეთოდით შეფასებული მოვლენისგან თავისუფალი გადარჩენის მედიანური ხანგრძლივობა იყო 35 თვე R-CHOP ჯგუფში, 13 თვესთან შედარებით CHOP ჯგუფისთვის, რაც რისკის 41%-ით შემცირების მაჩვენებელია. 24 თვის შემდეგ საერთო გადარჩენის მაჩვენებელი 68.2% იყო R-CHOP ჯგუფში 57.4%-თან შედარებით CHOP ჯგუფისთვის. საერთო გადარჩენის ხანგრძლივობის შემდგომმა ანალიზმა, ჩატარებულმა 60 თვის მედიანური ხანგრძლივობის დაკვირვების პერიოდში, დაადასტურა R-CHOP-ის უპირატესობა CHOP-ით მკურნალობასთან შედარებით ($p=0.0071$), წარმოადგინა რა რისკის შემცირება 32%-ით.

ყველა დამატებითი პარამეტრის ანალიზმა (პასუხების სიხშირე, პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენა, დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენა, პასუხის ხანგრძლივობა) დაამტკიცა R-CHOP-ით მკურნალობის ეფექტიანობა CHOP-ით მკურნალობასთან შედარებით. სრული პასუხის სიხშირე 8 ციკლის შემდეგ იყო 76.2% R-CHOP ჯგუფში და 62.4% CHOP ჯგუფში ($p=0.0028$). დაავადების პროგრესირების რისკი შემცირდა 46%-ით, ხოლო რეციდივის რისკი 51%-ით.

პაციენტთა ყველა ქვეჯგუფში [სქესი, ასაკი, ასაკთან ადაპტირებული საერთაშორისო პროგნოზული ინდექსი (IPI), სტადია Ann Arbor-ის კლასიფიკაციის მიხედვით, შეფასება აღმოსავლეთის გაერთიანებული ონკოლოგიური ჯგუფის (ECOG) შკალის მიხედვით, β_2 მიკროგლობულინი, ლდჰ, ალბუმინი, B-სიმპტომები, მასიური ლიმფადენოპათია, ექსტრანოდალური ლოკალიზაცია, ძვლის ტვინის ჩათრევა დაზიანებაში], გართულებისგან თავისუფალი გადარჩენის და საერთო გადარჩენის რისკების შეფარდება (R-CHOP-ის შედარებული CHOP-თან) 0.83-ზე და 0.95-ზე ნაკლები იყო, შესაბამისად. R-CHOP მკურნალობასთან ასოცირებული იყო როგორც მაღალი, ისე დაბალი რისკის პაციენტების გამოსავლის გაუმჯობესება ასაკთან ადაპტირებული საერთაშორისო პროგნოზული ინდექსის (IPI) მიხედვით.

წინასწარ არანამკურნალები და მორეციდივე/რეფრაქტერული ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია

ორ რანდომიზებულ, ღია კვლევაში წინასწარ არანამკურნალები 817 პაციენტი და მორეციდივე/რეფრაქტერული ქლლ-ით დაავადებული 552 პაციენტი იყო სულ რანდომიზებული ან FC ქიმიოთერაპიის (ფლუდარაბინი 25 მგ/მ², ციკლოფოსფამიდი 250 მგ/მ², 1-3 დღეებში) ყოველ 4 კვირაში ერთხელ, 6 ციკლად, ან FC-თან კომბინაციაში მაბტერა/რიტუქსანის (R-FC) მისაღებად. მაბტერა/რიტუქსანის შეყვანა

ხდებოდა 375 მგ/მ² დოზირებით, ქიმიოთერაპიამდე ერთი დღით ადრე პირველი ციკლის დროს და 500 მგ/მ² დოზირებით, მკურნალობის ყოველი შემდგომი ციკლის პირველ დღეს. სულ ეფექტიანობაზე შეფასდა პირველი რიგის მკურნალობის კვლევის 810 პაციენტი (403 R-FC, 407 FC) (ცხრილი 9) და მორეციდივე/რეფრაქტერული კვლევის 552 პაციენტი (276 R-FC, 276 FC) (ცხრილი 10).

პირველი რიგის მკურნალობის კვლევაში პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენის (პთგ) მედიანური ხანგრძლივობა (ძირითადი საბოლოო წერტილი) იყო 40 თვე R-FC ჯგუფში და 32 თვე FC ჯგუფში ($p < 0.0001$, ლოგრანგული კოეფიციენტი) (ცხრილი 9). საერთო გადარჩენის ანალიზმა ცხადყო გადარჩენის გაუმჯობესება R-FC ჯგუფში ($p=0.0427$, ლოგრანგული კოეფიციენტი), თუმცა კვლევის ამ შედეგის დასადასტურებლად საჭიროა დაკვირვების უფრო ხანგრძლივი პერიოდი. მუდმივად აღინიშნებოდა უპირატესობა პთგ-ის თვალსაზრისით პაციენტების ქვეჯგუფების უმრავლესობაში, რომელთა ანალიზი ხდებოდა დაავადების რისკის მიხედვით საწყის ეტაპზე (Binet-ის A-C ფაზების მიხედვით) და დადასტურებული იყო ხანგრძლივი დაკვირვების მომაცემებით (ცხრილი 10).

ცხრილი 9 ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის პირველი რიგის მკურნალობა – FC და მაბტერა/რიტუქსანის ერთობლივი და მხოლოდ FC თერაპიის ეფექტიანობის შედეგების შედარებითი მიმოხილვა (დაკვირვების მედიანური დრო - 20.7 თვე)

ეფექტიანობის პარამეტრი	კაპლან-მაიერის მეთოდით განსაზღვრული მედიანური დრო მოვლენის განვითარებამდე (თვეები)			Hazard Ratio
	FC(N = 407)	R-FC(N=403)	Long-Rankp-მაჩვენებელი	
პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენა (PFS)	32.2 (32.8)***	39.8 (55.3)***	<0.0001 (<0.0001)***	0.56 (0.55)***
საერთო გადარჩენა	NR (NR)***	NR (NR)***	0.0427 (0.0319)***	0.64 (0.73)***
მოვლენისგან თავისუფალი გადარჩენა	31.1 (31.3)***	39.8 (51.8)***	<0.0001 (<0.0001)***	0.55 (0.56)***

პასუხის სიხშირე (CR, nPR ან PR)	72.7%	86.1%	<0.0001	n.a.
CR-ის სიხშირეები	17.2%	36.0%	<0.0001	n.a.
პასუხის ხანგრძლივობა*	34.7 (36.2)***	40.2 (57.3)***	0.0040 (<0.0001)***	0.61 (0.56)***
დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენა (DFS)**	NR (48.9)***	NR (60.3)***	0.7882 (0.0520)***	0.93 (0.069)***
დრო ქოლ-ის ახალ მკურნალობამდე	NR (47.2)***	NR (69.7)***	0.0052 (<0.0001)***	0.65 (0.68)***

პასუხის სიხშირის დასრული პასუხის (CR) სიხშირეების სანალიზისას გამოყენებული ახი-კვადრატის კრიტერიუმი.

*** მონაცემები ესადაგება საშუალოდ 48,1 თვის დაკვირვების მონაცემებს (ITT პოპულაცია: 409 FC, 408 R-FC)

*: ესადაგება მხოლოდ იმ პაციენტებს, რომლებშიც სრული პასუხი (CR), დაუდასტურებელი ნაწილობრივი პასუხი (დნპ), ან ნაწილობრივი პასუხი (ნპ) შეესაბამება მკურნალობის ბოლოს მიღწეულ პასუხს.

NR (not reached) - მიღწეული არ არის; n.a. (not applicable) - არ ესადაგება

** : ესადაგება მხოლოდ იმ პაციენტებს, რომელთა მკურნალობის ბოლოს მიღწეული პასუხი შეესაბამება სპ-ს.

ცხრილი 10 პროგრესირების გარეშე გადარჩენის რისკის თანაფარდობა (Hazard ratio) Binet სტადიებით (ITT) - საშუალო დაკვირვების პერიოდი 20.7 თვე

პროგრესირების პერიოდი (PFS)	გარეშე	პაციენტთა რიცხვი		Hazard Ratio (95% CI)	Log-Rank p
		FC	R-FC		
Binet სტადია A		22 (22)*	18 (18)*	0.13 (0.03; 0.61) (0.39 (0.15; 0.98))*	0.0025 (0.0370)*
Binet სტადია B		257 (259)*	259 (263)*	0.45 (0.32; 0.63) (0.52 (0.41; 0.66))*	<0.0001 (<0.0001)*
Binet სტადია C		126 (126)*	125 (126)*	0.88 (0.58; 1.33) (0.68 (0.49; 0.95))*	0.5341 (0.0215)*

CI: მტკიცებულების ინტერვალი (Confidence Interval)

* მარჯვენა ბლემები შეესაბამება 48.1 თვიან საშუალო დაკვირვების პერიოდს (ITT პოპულაცია: 409 FC, 408 R-FC).

მორეციდივე/რეფრაქტერული ქლლ-ის კვლევაში დაავადების პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენის მედიანური ხანგრძლივობა (ძირითადი საბოლოო წერტილი) იყო 30.6 თვე R-FC ჯგუფში და 20.6 თვე FC ჯგუფში ($p=0.0002$, ლოგრანგული კოეფიციენტი). დაავადების პთგ-ის თვალსაზრისით უპირატესობა აღინიშნა პაციენტების თითქმის ყველა ქვეჯგუფში, რომელთა ანალიზი ხდებოდა დაავადების რისკის მიხედვით საწყის ეტაპზე. საერთო გადარჩენის მცირე, მაგრამ არა მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება დაფიქსირდა R-FC ჯგუფში FC ჯგუფთან შედარებით.

ცხრილი 11 მორეციდივე/რეფრაქტერული ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის მკურნალობა - FC და მაბტერა/რიტუქსანის ერთობლივი და მხოლოდ FC თერაპიის ეფექტიანობის შედეგების შედარებითი მიმოხილვა (დაკვირვების მედიანური დრო - 25.3 თვე)

ეფექტიანობის პარამეტრი	კაპლან-მაიერის მეთოდით განსაზღვრული მედიანური დრო მოვლენის განვითარებამდე (თვეები)			რისკის შემცირება
	FC(N=276)	= R-FC(N=276)	ლოგრანგული p-მაჩვენებელი	
პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენა (PFS)	20.6	30.6	0.0002	35%
საერთო გადარჩენა	51.9	NR	0.2874	17%
მოვლენისგან თავისუფალი გადარჩენა	19.3	28.7	<0.0002	36%
პასუხის სიხშირე (CR, nPR ან PR)	58.0	69.9%	0.0034	n.a.
CR-ის სიხშირეები	13.0%	24.3%	<0.0007	n.a.
პასუხის ხანგრძლივობა*	27.6	39.6	0.0252	31%
დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენა (DFS)**	42.2	39.6	0.8842	6%
დრო ქლლ-ის ახალ	34.2	NR	0.0024	35%

<i>მკურნალობამდე</i>				
----------------------	--	--	--	--

პასუხისსიხშირისდასრულიპასუხის (CR)სიხშირებისანალიზისასგამოყენებულიაბი-კვადრატისკრიტერიუმი.

NR (not reached) - მიღწეულიარარის; n.a. (not applicable) - არესადაგება.

*: ესადაგებამხოლოდმპაციენტებს, რომლებშიცCR, nPR, ანPR საუკეთესო ჯამურ პასუხს შეესაბამება.

** : ესადაგებამხოლოდპაციენტებს, რომლებშიცCR საუკეთესო ჯამურ პასუხს შეესაბამება.

სხვა დამხმარე კლინიკური კვლევებიდან მიღებულმა შედეგებმა, რომლებშიც მაბტერა/რიტუქსანი სხვა ქიმიოთერაპიულ სქემებთან კომბინაციაში (მათ შორის CHOP, FCM, PC, PCM, ბენდამუსტინი და კლადრიბინი) გამოიყენებოდა **ქლლ**-ით დაავადებული პაციენტების სამკურნალოდ, აგრეთვე გამოავლინა პასუხების მაღალი ჯამური სიხშირეები, პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენის (**პთგ**)მაჩვენებლის გაზრდის პერსპექტივით, მკურნალობით გამოწვეული ტოქსიკურობის არსებითი გაზრდის გარეშე.

90 წთ-იანი ინტრავენური ინფუზიების სიხშირის კვლევა (U4391g)

არანამკურნალები ფოლიკულური არა-ჰოჯკინის ლიმფომა და დიფუზური B-მსხვილუჯრედოვანი არა-ჰოჯკინის ლიმფომა

90 წთ-იანი ინფუზიის უსაფრთხოების შესაფასებლად პროსპექტულ ღია მულტიცენტრულ ერთჯგუფიან III ფაზის კვლევაში, რომელშიც ჩართული იყო დიფუზური B-მსხვილუჯრედოვანი არა-ჰოჯკინის ლიმფომის მქონე 363 არანამკურნალები პაციენტი, რომელთაც უტარდებოდათ მკურნალობა 375 მგ/მ²მაბტერა/რიტუქსანი ივ CHOP რეჟიმთან კომბინაციაში და აპლ-ს მქონე არანამკურნალები პაციენტების, რომელთაც უტარდებოდათ მკურნალობა 375 მგ/მ²მაბტერა/რიტუქსანი ივ CVP რეჟიმთან კომბინაციაში, მაბტერა/რიტუქსანის მიღება ხდებოდა 90 წთ-იანი ინფუზიის უსაფრთხოების შესაფასებლად 90 წთ-იანი ინფუზიის სახით. კვლევიდან გამოთიშული იყო კლინიკურად მნიშვნელოვანი გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მქონე პაციენტები.

პაციენტებს შეეძლოთ კვლევაში დარჩენა, თუ პირველი ციკლის დროს მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიის სტანდარტული სიჩქარით ჩატარებისას არ ვლინდებოდა მე-3 ან მე-4 ინფუზიასთან დაკავშირებული გვერდითი მოვლენებიდა მეორე ციკლის დაწყებამდე აღენიშნებოდათ მოცირკულირე ლეიკოციტები $\leq 5000/მმ^3$. მეორე ციკლის დროს ინფუზია ტარდებოდა შემდეგნაირად: პირველ 30 წთ-ის განმავლობაში პაციენტს უკეთდებოდა სრული დოზის 20% და შემდეგი 60 წთ-ის განმავლობაში დანარჩენი 80%. მაბტერა/რიტუქსანის ივ ინფუზიის მეორე ციკლის

დროს ალტერნატიული განმეორებითი 90 წთ-იანი ინფუზიის კარგად გადატანის შემთხვევაში მკურნალობა შეიძლება გაგრძელდეს ასეთივე ინფუზიების სახით (6 ან მე-8 ციკლამდე).

კვლევის პირველად საბოლოო წერტილს წარმოადგენდა მე-3 ან მე-4 ხარისხის ინფუზიასთან დაკავშირებული ტოქსიურობის განვითარება (სამიზნე გვერდითი მოვლენა) იმ პაციენტებში, რომლებიც მეორე ციკლის დროს იღებდნენ მაბტერა/რიტუქსანის ივ 90 წთ-იანი ინფუზიის სახით.

მეორე ციკლის დროს 90 წთ-იანი ინფუზიის დღეს და მომდევნო დღეს მე- 3 ან მე-4 ხარისხის ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების სიხშირე შეადგენდა 1.1% (95% CI [0.3%, 2.8%]). ნებისმიერი (2-8) ციკლის 90 წთ-იანი ინფუზიასთან დაკავშირებული მე- 3 ან მე-4 ხარისხის რეაქციების სიხშირე შეადგენდა 2.8% (95% CI [1.3%, 5.0%]) (ცხრილი 12). ინფუზიასთან დაკავშირებული ფატალური რეაქციები არ გამოვლენილა(იხ. ქვეთავი 2.6.1 არასასურველი მოვლენები[კლინიკური კვლევები]).

ცხრილი 12. მე-3 და მე-4 ხარისხის ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების მიმოხილვა მე-2 ან სხვა მომდევნო ციკლების დროს (ციკლები 2-8)*

პაციენტთა No (%), რომელთაც აღენიშნათ:	R-CHOP N = 250	R-CVP N = 113	Total N = 363
ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები მაბტერა/რიტუქსანის ივ სწრაფი ინფუზიის შემთხვევაში ინფუზიის დღეს ან შემდეგ დღეს მე-2 ციკლის დროს			
- მე-3-4 ხარისხის ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები(პირველადი საბოლოო წერტილი)	0 (0.0%)	4 (3.5%)	4 (1.1%)
ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები მაბტერა/რიტუქსანის ივ სწრაფი ინფუზიის შემთხვევაში ინფუზიის დღეს ან შემდეგ დღეს მე-2-8 ციკლის დროს			
-მე-3-4 ხარისხის ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები	4 (1.6%)	6 (5.3%)	10 (2.8%)

* მე-2 ციკლის დაწყებამდე განვითარებული გვერდითი მოვლენები არ შეჯამებულა.ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები SAP -ში შეტანილი ინფუზიური გვერდითი მოვლენები, რომლებიც ვლინდებოდა მაბტერა/რიტუქსანის ივ სწრაფი ინფუზიის დროს ინფუზიის დღეს ან შემდეგ დღეს.

რეგისტრაციული ართრიტი

რევმატოიდული ართრიტის დროს მაბტერა/რიტუქსანის ეფექტიანობა დამტკიცებულია III ფაზის სამ ბაზისურ, რანდომიზებულ, პლაცებოთი გაკონტროლებულ, ორმაგად-ბრმა, მულტიცენტრულ კლინიკურ კვლევაში. კვლევაში მონაწილე შესაფერის პაციენტებს მძიმე აქტიური რევმატოიდული ართრიტი დიაგნოსტირებული ჰქონდათ ამერიკის რევმატოლოგიის კოლეგიის (ACR) კრიტერიუმების საფუძველზე. მაბტერა/რიტუქსანის მიღება ხდებოდა ორი ი.ვ. ინფუზიის სახით 15 დღის ინტერვალით. თითოეულ კურსს წინ უძღოდა 100 მგ მეთილპრედნიზოლონის ი. ვ. ინფუზია. ყველა პაციენტი თანადროულად პერორულად ღებულობდა მეტოტრექსატს. ამასთანავე, კვლევაში WA17042 ყველა პაციენტი თანადროულად პერორულად ღებულობდა გლუკოკორტიკოიდს 2-7 დღეებში და პირველი ინფუზიის შემდეგ 8-14 დღეებში.

განმეორებითი მკურნალობის კრიტერიუმები განსხვავებული იყო სხვადასხვა კვლევაში, გამოიყენებოდა რა ორი მიდგომიდან ერთ-ერთი: „მკურნალობა რემისიამდე“, რომლის დროსაც პაციენტების მკურნალობა არ ხდებოდა უფრო ხშირად, ვიდრე 6 თვეში ერთხელ, თუ არ იმყოფებოდა DAS28 რემისიაში (ანუ DAS28-ESR \geq 2.6) და სტრატეგია „მკურნალობა საჭიროების მიხედვით“ [„მკურნალობა PRN“ (Pro Re Nata)], რომელიც ემყარებოდა დაავადების აქტიურობას და/ან კლინიკური სიმპტომების შეზღუდვას (შეშუპებული და მგრძნობიარე სახსრების რაოდენობა \geq 8) და მკურნალობა არ ტარდებოდა უფრო ხშირად, ვიდრე ყოველ 16 კვირაში ერთხელ.

კვლევა WA17042 (REFLEX) მოიცავდა 517 პაციენტს, რომელთაც არაადეკვატური პასუხი ან აუტანლობა აღმოაჩნდათ ერთი ან რამდენიმე სნფ-ის (TNF) ინჰიბიტორით მკურნალობის მიმართ (TNF-IR). ძირითადი საბოლოო წერტილი იყო იმ პაციენტების პროცენტული რაოდენობის დადგენა, რომლებმაც მიაღწიეს ACR20 პასუხს 24 კვირაში. პაციენტები ღებულობდნენ 2x1000 მგ მაბტერა/რიტუქსანს ან პლაცებოს. 24 კვირის გასვლის შემდეგ პაციენტებზე დაკვირვება წარმოებდა გრძელვადიანი საბოლოო წერტილების შესაფასებლად, რომელშიც შედიოდა რადიოგრაფიული გამოკვლევა 56 კვირის შემდეგ. ამ ხნის განმავლობაში პაციენტებს შეეძლოთ მაბტერა/რიტუქსანის მომდევნო კურსების მიღება გაფართოებული ღია კვლევის პროტოკოლის შესაბამისად. ღია კვლევის პროტოკოლის მიხედვით პაციენტები მომდევნო კურსებს ღებულობდნენ „მკურნალობა PRN“ კრიტერიუმების მიხედვით.

კვლევა WA17045 (SERENE) მოიცავდა 511 პაციენტს, რომელთაც არაადეკვატური პასუხი ჰქონდათ მეტოტრექსატზე (MTX-IR) და ბიოლოგიური პრეპარატით წინასწარი თერაპია არ ჰქონდათ ჩატარებული. ძირითადი საბოლოო წერტილი იყო იმ პაციენტების პროცენტული რაოდენობის დადგენა, რომლებმაც მიაღწიეს ACR20

პასუხს 24 კვირაში. პაციენტები ღებულობდნენ პლაცებოს, 2×500 მგ ან 2×1000 მგ მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიას. 24 კვირის გასვლის შემდეგ პაციენტებზე დაკვირვება წარმოებდა გრძელვადიანი საბოლოო წერტილების შესაფასებლად და მათ შეემლოთ მაბტერა/რიტუქსანის მომდევნო კურსების მიღება „მკურნალობა რემისიამდე“ კრიტერიუმების საფუძველზე. აქტიური დოზების შედარება გაკეთდა 48 კვირისთვის.

გამოსავალი დაავადების აქტიურობის მხრივ

სამივე კვლევაში მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობამ (2 × 1000 მგ) მნიშვნელოვნად გაზარდა იმ პაციენტების პროცენტული რაოდენობა, რომლებმაც ამერიკის რევმატოლოგიის კოლეჯის (ACR) შეფასების მეთოდის მიხედვით მინიმუმ 20%-იან გაუმჯობესებას მიაღწიეს იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც მხოლოდ მეტოტრექსატით უტარდებოდათ მკურნალობა (ცხრილი 13). პრეპარატის შემსწავლელ ყველა კვლევაში მკურნალობის შედეგი ერთნაირი იყო პაციენტებში ასაკის, სქესის, სხეულის ზედაპირის ფართობის, რასის, წინასწარ ჩატარებული მკურნალობების რაოდენობის და დაავადების სტატუსის მიუხედავად. დაავადებასთან დაკავშირებულ აუტო-ანტისხეულებზე [რევმატოიდული ფაქტორი (RF) და/ან ციკლური ციტრულინური პეპტიდის საწინააღმდეგო ანტისხეული (anti-CCP)] სეროპოზიტიურ პაციენტებში კვლევების განმავლობაში გამოვლინდა მაღალი, მყარი ეფექტიანობა, მხოლოდ მეტოტრექსატით მკურნალობასთან შედარებით. ეფექტიანობა უფრო მაღალი იყო სეროპოზიტიურ პაციენტებში, ვიდრე სერონეგატიურ პაციენტებში, რომლებშიც ეფექტიანობა ზომიერად იყო გამოხატული.

კლინიკურად და სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება იქნა, აგრეთვე, აღნიშნული ACR პასუხის ყველა ცალკეული კომპონენტის მიხედვით [მგრძნობიარე და შესივებული სახსრების რაოდენობა, პაციენტის და ექიმის ზოგადი შეფასება, შრომის უუნარობის განსაზღვრის მაჩვენებელი ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესახებ კითხვარის (HAQ) მიხედვით), ტკივილის შეფასება და C რეაქტიული ცილა (მგ/დლ)].

ცხრილი 13 ჯვარედინ კვლევებში მიღებული ACR პასუხების შედარება (ITT პოპულაცია)

	დროის მომენტი	ACR პასუხი	პლაცებო + MTX	RTX + MTX(2 × 1000 მგ)
--	---------------	------------	---------------	------------------------

კვლევა WA17042 (TNF-IR)	24 კვირა		<i>N= 201</i>	<i>N= 298</i>
		ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
		ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
		ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
კვლევა WA17045 (MTX-IR)	კვირა 24		<i>N= 172</i>	<i>N= 170</i>
		ACR20	40 (23%)	86 (51%)***
		ACR50	16 (9%)	44 (26%)***
		ACR70	9 (5%)	17 (10%)

პლაცებოსგან მნიშვნელოვანი განსხვავება ძირითადი დროის მომენტისთვის: * $p \leq 0.05$ ** $p \leq 0.001$ *** $p \leq 0.0001$

მაბტერა/რიტუქსანით ნამკურნალებ პაციენტებს გაცილებით მეტად შეუმცირდათ დაავადების აქტიურობის ინდექსი (DAS28 შკალის მიხედვით), ვიდრე მხოლოდ მეტოტრექსატით ნამკურნალებ პაციენტებს. მაბტერა/რიტუქსანით ნამკურნალები გაცილებით მეტი პაციენტის მიერ იქნა მიღწეული კარგიდან საშუალომდე EULAR (The European League Against Rheumatism) პასუხი, მხოლოდ მეტოტრექსატით ნამკურნალებ პაციენტებთან შედარებით. (ცხრილი 14).

**ცხრილი 14 ჯვარედინ კვლევებში მიღებული DAS28-ESR და
EULAR პასუხების შედარება (ITT პოპულაცია)**

	პლაცებო + MTX	RTX + MTX (2×1000 მგ)
კვლევა WA17042 (TNF-IR)		
ცვლილება DAS28-ში 24 კვირისთვის		
<i>n</i>	<i>(n = 201)</i>	<i>(n = 298)</i>
საშუალო ცვლილება	-0.4	-1.9***
EULAR პასუხი (კვირა 24)		
<i>n</i>	<i>(n = 201)</i>	<i>(n = 298)</i>
საშუალო	20%	50%***

კარგი	2%	15%***
კვლევა WA17045 (MTX-IR)		
ცვლილება DAS28-ში 24 კვირისთვის		
<i>n</i>	<i>n</i> = 171	<i>n</i> = 168
საშუალო ცვლილება	-0.8	-1.7***
EULAR პასუხი (კვირა 24)		
<i>n</i>	<i>n</i> = 172	<i>n</i> = 170
ზომიერი	29%	51%***
კარგი	5%	12%***

პლაცებოსგან მნიშვნელოვანი განსხვავება ძირითადი დროის მომენტისთვის: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.001$, *** $p \leq 0.0001$

სახსრების დაზიანების დათრგუნვა

კვლევებში WA17042 და WA17047 სახსრის სტრუქტურული დაზიანება შეფასდა რადიოგრაფიულად და გამოისახა Sharp-ის მოდიფიცირებულ ტოტალური ინდექსის და მისი კომპონენტების, ეროზიის ინდექსის და სასახსრე ნაპრალის შევიწროების ინდექსის ცვლილების სახით.

WA17042 კვლევაში, TNF-IR პაციენტებს, რომლებიც მაბტერა/რიტუქსანს მეტოტრექსატთან კომბინაციაში ღებულობდნენ, გაცილებით ნაკლები რადიოგრაფიულად გამოვლენილი პროგრესირება აღმოაჩნდათ 56 კვირისთვის, ვიდრე მხოლოდ მეტოტრექსატის ჯგუფის პაციენტებს. მაბტერა/რიტუქსანით ნამკურნალევი პაციენტების აგრეთვე უფრო მეტ ნაწილს არ აღმოაჩნდა ეროზიის პროგრესირება 56 კვირის შემდეგ.

მეტოტრექსატით წინასწარ არანამკურნალევ პაციენტებზე ჩატარებულ WA17047 კვლევაში (755 პაციენტი რევმატოიდული ართრიტის ადრეულ სტადიაზე 8 კვირიდან ოთხ წლამდე ხანგრძლივობით) სახსრის სტრუქტურული დაზიანების პრევენცია შეფასდა ძირითადი მიზნის სახით (იხ. *სექცია 2.4.1 ძირითადი გაფრთხილებები და სიფრთილის ზომები, რევმატოიდული ართრიტი*). პაციენტები ღებულობდნენ პლაცებოს, ან 2×500 მგ, ან 2×1000 მგ მაბტერა/რიტუქსანის ინფუზიას. 24 კვირის შემდეგ პაციენტებს შეეძლოთ მაბტერა/რიტუქსანის შემდგომი კურსების (ან პლაცებოს 104 კვირამდე) მიღება „მკურნალობა რემისიამდე“

ეროზიის ინდექსი	0.738	0.233***
სასახსრე ნაპრალის შევიწროების ინდექსი	0.341	0.126
პროცენტული რაოდენობა პაციენტებისა, რომელთაც რადიოგრაფიული ცვლილებები არ აღენიშნათ	53%	64%
პროცენტული რაოდენობა პაციენტებისა, რომელთაც ეროზიული ცვლილებები არ აღენიშნათ	55%	67%

რადიოგრაფიული შედეგები შეფასდა 52 კვირის შემდეგ WA17047 კვლევაში და 56 კვირის შემდეგ WA17042 კვლევაში
 WA17042 კვლევაში თავდაპირველად პლაცებო + MTX ჯგუფში რანდომიზებულმა 150 პაციენტმა მიიღო RTX + MTX-ის მინიმუმ ერთი კურსი, ერთი წლის განმავლობაში
 *p ≤ 0.05, **p ≤ 0.001, ***p ≤ 0.0001

შედეგები ცხოვრების ხარისხის თვალსაზრისით

მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებს აღენიშნათ გაუმჯობესება პაციენტის გამოკითხვაზე დამყარებული ყველა შედეგის მიხედვით [HAQ-DI, FACIT-Fatigue (დაღლილობა) და SF-36 კითხვარები]. მაბტერა/რიტუქსანით ნამკურნალე პაციენტებში, მხოლოდ მეტოტრექსატით ნამკურნალე პაციენტებთან შედარებით, აღინიშნა შრომის უნარის დაქვეითების (დაინვალიდების) ინდექსის (HAQ-DI) და დაღლილობის (FACIT-F) მნიშვნელოვანი შემცირება და ფიზიკური ჯანმრთელობის სფეროში გაუმჯობესება SF-36-ის მიხედვით.

ცხრილი 16 ჯვარედინი კვლევების HAQ-DI და FACIT-F კითხვარებზე პასუხების შედარება

	პლაცებო + MTX ¹	RTX + MTX ¹ (2 × 1000 მგ)
კვლევა WA17042 (TNF-IR)	n= 201	n= 298
- საშუალო ცვლილება HAQ ^a -ში 24 კვირისთვის	-0.1	-0.4***
- % პაციენტების HAQMCID-ით 24 კვირისთვის	20%	51%
- საშუალო ცვლილება FACIT-F ^b -ში 24 კვირისთვის	-0.5	-9.1***
კვლევა WA17045 (MTX-IR)	n= 172^a (170)^b	n= 170^a (168)^b
- საშუალო ცვლილება HAQ -ში 24 კვირისთვის	-0.21	-0.42***

- % პაციენტების HAQ MCID-ით 24 კვირისთვის	48%	58%*
- საშუალო ცვლილება FACIT-F-ში 24 კვირისთვის	2.7	6.4***

^a-ჯანმრთელობის შესაფასებელი კითხვარი [Health assessment questionnaire (HAQ)], ^b-ქრონიკული დაავადების მკურნალობის ფუნქციური შეფასება- დაღლილობა [Functional assessment of chronic illness therapy (FACIT-Fatigue)]

პლაცებო განმნიშნელოვანი განსხვავება განსაზღვრული დროის მომენტისთვის: *p ≤ 0.05, **p ≤ 0.001, ***p ≤ 0.0001. (გამოყენებულია CMH (კოხრან-მანტელ-ჰენზელის) ტესტიკატეგორიული ცვლილებისთვის, ANOVA (დისპერსიონული ანალიზი)-საშუალო ცვლილებისთვის; გაითვალისწინეთ, რომ საშუალო ცვლილებები მოცემულია კორექტირების გარეშე)

ცხრილი 17 ჯვარედინი კვლევების შედარება ჯანმრთელობის მდგომარეობის შეფასების მოკლე კითხვარით (SF-36)

	პლაცებო + MTX	RTX + MTX (2 × 1000 მგ)
კვლევა WA17042 (TNF-IR)	n= 197	n= 294
ფიზიკური ჯანმრთელობა		
საშუალო ცვლილება 24 კვირისთვის	0.9	5.8***
- % პაციენტების MCID-ით 24 კვირისთვის	13%	48%***
ფსიქიკური ჯანმრთელობა		
საშუალო ცვლილება 24 კვირისთვის	1.3	4.7**
- % პაციენტების MCID-ით 24 კვირისთვის	20%	38%**
კვლევა WA17045 (MTX-IR)	n= 147	n= 155
ფიზიკური ჯანმრთელობა		
საშუალო ცვლილება 24 კვირისთვის	2.7	5.9***
- % პაციენტების MCID-ით 24 კვირისთვის	31%	48%
ფსიქიკური ჯანმრთელობა		
საშუალო ცვლილება 24 კვირისთვის	2.1	4.4**
- % პაციენტების MCID-ით 24 კვირისთვის	24%	35%

MCID (minimum clinically important difference) = კლინიკურად მნიშვნელოვანი მინიმალური განსხვავება განსაზღვრება, როგორც ფსიქიკური ჯანმრთელობის

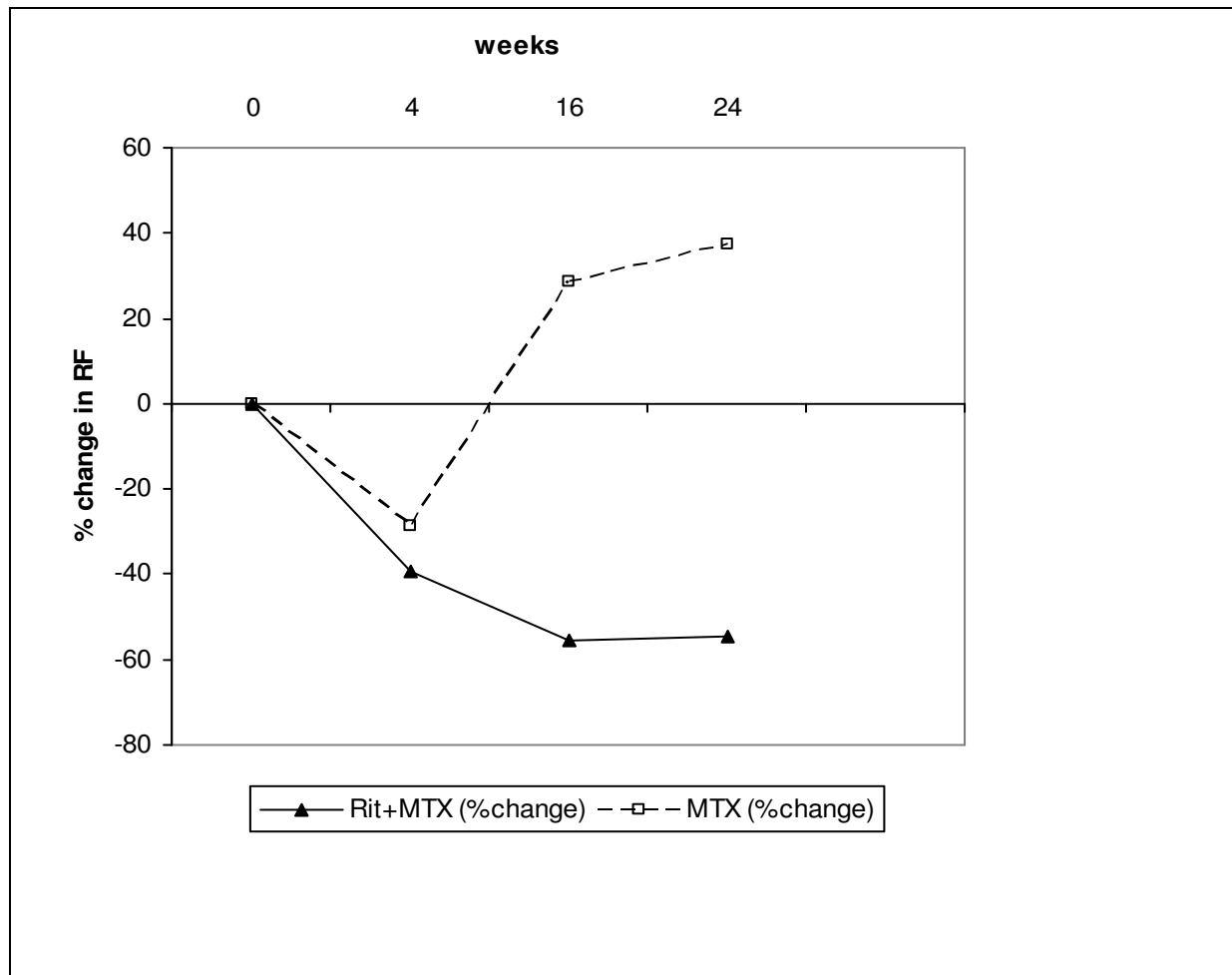
ბისინდექსის >6.33-ით დაფიზიკურიჯანმრთელობისინდექსის >5.42-ით ზრდა,
%პაციენტებისაგამოითვლება საკვლევი პაციენტებისრაოდენობიდან (N)
პლაცებოსგანმნიშვნელოვანიგანსხვავებაგანსაზღვრულიდროისმომენტისთვის: *p ≤ 0.05, **p ≤ 0.001,
***p ≤ 0.0001. (გამოყენებულია CMH (კოხრან-მანტელ-ჰენზელის)
ტესტიკატეგორიალურიცვლილებისთვის, ANOVA (დისპერსიონულიანალიზი)-
საშუალოცვლილებისთვის;გაითვალისწინეთ,
რომსაშუალოცვლილებებიმოცემულიაკორექტირებისგარეშე).

ლაბორატორული გამოკვლევები

რევმატოიდული ართრიტით დაავადებული პაციენტების დაახლოებით 10% აღმოჩნდა დადებითი ადამიანის ანტიქიმერულ ანტისხეულზე (HACA) კლინიკურ კვლევებში. პაციენტების უმრავლესობაში ადამიანის ანტიქიმერული ანტისხეულის გამოვლენა არ იყო ასოცირებული კლინიკურ გაუარესებასთან ან მომდევნო ინფუზიებზე რეაქციების გაზრდილ რისკთან. ადამიანის ანტიქიმერული ანტისხეულის არსებობა შეიძლება ასოცირებული იყოს ინფუზიური ან ალერგიული რეაქციებით გამოწვეულ გაუარესებასთან მომდევნო კურსების მეორე ინფუზიის შემდეგ, ხოლო B უჯრედების გამოფიტვა მკურნალობის შემდგომი კურსების შედეგად მხოლოდ იშვიათად თუ ვერ იქნა მიღწეული.

რევმატოიდულ ფაქტორზე (RF) დადებით პაციენტებში რიტუქსიმაბით მკურნალობის შედეგად რევმატოიდული ფაქტორის კონცენტრაციების მკვეთრი შემცირება აღინიშნა სამივე კლინიკურ კვლევაში (დიაპაზონი 45-64%, სურათი 1).

სურათი 1 რევმატოიდული ფაქტორის (RF) საერთო კონცენტრაციის პროცენტული ცვლილება კვლევა 1-ის განმავლობაში (ITT პოპულაცია, RF-დადებითი პაციენტები)



პლაზმაში იმუნოგლობულინების საერთო კონცენტრაცია, ლიმფოციტების საერთო რაოდენობა და ლეიკოციტები, ძირითადად, ნორმის ფარგლებში რჩებოდა მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის შემდეგ, თუ არ ჩავთვლით გამონაკლისის სახით ლეიკოციტების რაოდენობის ტრანზიტორულ შემცირებას მკურნალობის დაწყებიდან პირველი ოთხი კვირის განმავლობაში. რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში. ეპიდემიური პაროტიტის (ყბაყურას), წითურას, ჩუტყვავილას, ტეტანუსის ტოქსოიდის, გრიპის და პნევმოკოკური სტრეპტოკოკის მიმართ Ig G ანტიგენსპეციფიკური ანტისხეულების ტიტრები უცვლელი დარჩა მაბტერა/რიტუქსანით მკურნალობის დაწყების შემდეგ 24 კვირის განმავლობაში.

კლინიკურ კვლევაში ჩართულ პაციენტებში შესწავლილ იქნა რიტუქსიმაბის ზემოქმედება სხვადასხვა ბიომარკერზე. ამ ქვეკვლევაში შეფასებულ იქნა რიტუქსიმაბით მკურნალობის ერთი კურსის გავლენა ბიოქიმიურ მარკერებზე, მათ

შორის ანთების მარკერებზე [ინტერლეიკინი 6, C რეაქტიული ცილა, შრატის ამილოიდ A პროტეინი, პროტეინ S100-ის იზოტიპები A8 და A9], აუტოანტისხეულების [რევმატოიდული ფაქტორის (RF) და ანტიციკლური ციტრულინური პეპტიდური იმუნოგლობულინების] გამომუშავებაზე და ძვლის ქსოვილის რემოდელირებაზე [ოსტეოკალცინი და პროკოლაგენი 1 N-ტერმინალური პეპტიდი (P1NP)]. რიტუქსიმაბით მკურნალობამ, როგორც მონოთერაპიის სახით, ისე მეტოტრექსატთან ან ციკლოფოსფამიდთან კომბინაციაში, მნიშვნელოვნად შეამცირა ანთების მარკერების დონე, მხოლოდ მეტოტრექსატით მკურნალობასთან შედარებით დაკვირვების პერიოდის პირველი 24 კვირის განმავლობაში. რიტუქსიმაბის ჯგუფებში მნიშვნელოვნად გაიზარდა ძვლოვანი ქსოვილის რემოდელირების მარკერების - ოსტეოკალცინის და P1NP-ის კონცენტრაციები, მეტოტრექსატით მონოთერაპიის ჯგუფთან შედარებით.

გრძელვადიანი ეფექტიანობა მრავალჯერადი კურსით მკურნალობის შედეგად

კლინიკურ კვლევებში პაციენტებს განმეორებითი მკურნალობა უტარდებოდათ „მკურნალობა რემისიამდე“ ან „მკურნალობა PRN“ სტრატეგიაზე დაყრდნობით. მიუხედავად მკურნალობის სტრატეგიისა („მკურნალობა რემისიამდე“ ან „მკურნალობა PRN“), მაბტერა/რიტუქსანის განმეორებითი კურსების შედეგად მოხდა მკურნალობის შედეგის შენარჩუნება ან გაუმჯობესება (სურათი 2). თუმცა, „მკურნალობამ რემისიამდე“ ძირითადად უკეთესი პასუხები და დაავადების აქტივობის უფრო მკაცრი კონტროლი განაპირობა, რაზეც მიგვითითებს ACRn, DAS28-ESR და HAQ-DI ინდექსების დინამიკა დროთა განმავლობაში. ამასთანავე, PRN ნამკურნალევი პაციენტები მკურნალობის კურსებს შორის ავლენდნენ დაავადების შებრუნების ნიშნებს, როგორც ეს მტკიცდებოდა DAS28-ESR ინდექსებით, რომლებიც მკურნალობის წინა დონეს უახლოვდებოდა თითოეული კურსის წინ (ცხრილი 18).

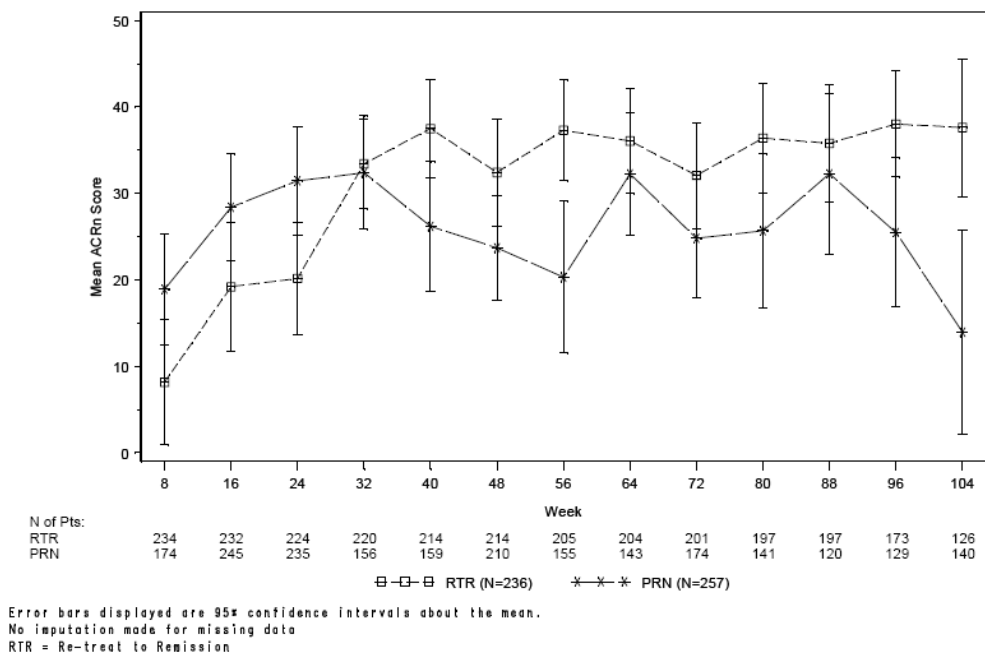
ცხრილი 18 დაავადების აქტივობის პარამეტრების საწყისი მაჩვენებლები ყოველი კურსის წინ

პოპულაცია	პარამეტრი	C1	C2	C3	C4	C5
მკურნალობა რემისიამდე		<i>N=236</i>	<i>N=236</i>	<i>N=198</i>	<i>N=156</i>	<i>N=83</i>
	<i>საშუალო BLDAS</i>	6.6	4.9	4.6	4.6	4.7
	<i>მედიანური BLACRn</i>	-	22.7	25.5	26.5	26.3
მკურნალობა PRN		<i>N=257</i>	<i>N=182</i>	<i>N=139</i>	<i>N=85</i>	<i>N=39</i>

	საშუალო BLDAS	6.7	...6.2	6.2	5.9	6.0
	მედიანური BLACRn	–	–5.3	–11.1	–10.9	–4.2

ACRn-ის დადებითი ცვლილება – გაუმჯობესება
BL (Baseline) – საწყისი

სურათი 2. საშუალო ACRn ინდექსის დიაგრამა დროსთან შეფარდებით მკურნალობის კრიტერიუმების მიხედვით (MTX-IR პოპულაცია)



ანცა-სთან ასოცირებული ვასკულიტები (ავგ): გრანულომატოზური პოლიანგიტი (ვეგენერის პოლიანგიტი) და მიკროსკოპული პოლიანგიტი (მპა).

მძიმე ფორმის, აქტიური ანცა-სთან ასოცირებული ვასკულიტით (ავგ) დაავადებული სულ 197 პაციენტი იყო ჩართული და მკურნალობდა აქტიურად-გაკონტროლებულ, რანდომიზებულ, ორმაგად-ბრმა, მულტიცენტრულ კვლევაში არანაკლებ ეფექტურობაზე (საკვლევი პრეპარატისა საკონტროლო პრეპარატთან შედარებით). პაციენტები იყვნენ 15 წლის ან მეტის, რომლებსაც დადგენილი ჰქონდათ აქტიური, მძიმე ფორმის ვეგენერის (Wegener) გრანულომატოზის (პაციენტების 75 %) ან მიკროსკოპული პოლიანგიტის (პაციენტების 24%) დიაგნოზი Chapel Hill Consensus

Conference კრიტერიუმების მიხედვით (პაციენტების 1%-ს ჰქონდა უცნობი სახის აავ). პაციენტები რანდომიზებული იყვნენ 1:1 შეფარდებით, რათა მიეღოთ ან პერორული ციკლოფოსფამიდი ყოველდღე (2 მგ/კგ/დღეში) 3-6 თვის განმავლობაში, შემდგომში აზათიოპრინით მკურნალობის გაგრძელებით, ან მაბტერა/რიტუქსანი ივ (375 მგ/მ²) კვირაში ერთხელ, 4 კვირის განმავლობაში. პაციენტები ორივე ჯგუფში ღებულობდნენ დღეში 1000 მგ მეთილპრედნიზოლონს ინტრავენურად პულსურად (დიდი დოზის შეყვანა ერთჯერადად), (ან სხვა გლუკოკორტიკოიდს ეკვივალენტური დოზით) 1-დან 3 დღემდე, შემდგომში პრედნიზონს პერორულად (1 მგ/კგ/დღეში, არაუმეტეს 80 მგ-ისა დღეში). პრედნიზონის მიღება საკვლევი მკურნალობის დაწყებიდან 6 თვეში მთავრდებოდა დოზის თანდათან შემცირებით.

შედეგის ძირითადი საზომი იყო 6 თვეში სრული რემისიის მიღწევა, რომელიც განისაზღვრებოდა, როგორც ვეგენერის გრანულომატოზის ბირმინგჰემის ვასკულიტის აქტივობის ინდექსის (BVAS/WG) ნულოვანი მაჩვენებელი გლუკოკორტიკოიდებით თერაპიის გარეშე. სხვადასხვა მკურნალობას შორის განსხვავების წინასწარ დადგენილი არანაკლები ეფექტურობის მიჯნა (non-inferiority margin) იყო 20%. კვლევამ აჩვენა მაბტერა/რიტუქსანის ციკლოფოსფამიდთან შედარებით არანაკლები ეფექტურობა 6 თვეში სრული რემისიის მისაღწევად (ცხრილი 19). ამასთანავე, სრული რემისიის სიხშირე საგრძნობლად მეტი იყო მაბტერა/რიტუქსანის ჯგუფში, ვიდრე გამოთვლილი სრული რემისიის სიხშირე ისტორიული კონტროლის ჯგუფის მონაცემებზე დაყრდნობით მძიმე ფორმის აავ-ის მქონე არანამკურნალევ ან მხოლოდ გლუკოკორტიკოიდებით ნამკურნალევ პაციენტებში.

ეფექტიანობაზე დაკვირვება ხდებოდა როგორც ახლადგამოვლენილი აავ-ის მქონე პაციენტებში, ისე რეციდიული დაავადების მქონე პაციენტებში.

ცხრილი 19 პაციენტების პროცენტული რაოდენობა, რომელმაც 6 თვეში მიაღწია სრულ რემისიას (ITT პოპულაცია)

	მაბტერა/რიტუქსანი (n = 99)	ციკლოფოსფამიდი (n = 98)	მკურნალობის განსხვავება (მაბტერა/რიტუქსანი ციკლოფოსფამიდი)
სიხშირე	63.6%	53.1%	10.6%

95.1% ^b CI	(54.1%, 73.2%)	(43.1%, 63,0%)	(-3.2%, 24.3%) ^a
-----------------------	----------------	----------------	-----------------------------

CI(confidence interval)- სარწმუნოებისინტერვალი

^aგამოვლინდაარანაკლებიეფექტურობა, რამდენადაც, ქვედასაზღვარი (-3.2%) იყო უფრომაღალი, ვიდრეწინასწარგანსაზღვრულიარანაკლებიეფექტურობისმიჯნა (-20%)

^b 95.1% სარწმუნოებისდონესახავსდამატებით 0.001 ალფა (კოეფიციენტს) ეფექტიანობის შუალდურიანალიზისთვის

3.1.3 იმუნოგენურობა

მაბტერა/რიტუქსანის კვ ფორმის შემსწავლელმა კვლევამ აჩვენა, რომ რიტუქსიმაბის საწინააღმდეგო ანტისხეულების (HACA) ფორმირება მაბტერა/რიტუქსანის კვ და ივ შეყვანისას თანაბრად მიმდინარეობს. BO22334 კვლევის პირველ ეტაპზე პაციენტებში, რომლებიც საწყის ეტაპზე იყვნენ ანტისხეულ-უარყოფითი, რიტუქსიმაბისსაწინააღმდეგო ანტისხეულები გამოვლინდა 1/57 (2%) და 1/57 (2%)-შიმაბტერა/რიტუქსანის ივ და კვ კოჰორტებში შესაბამისად.პაციენტებში, რომლებიც საწყის ეტაპზე იყვნენ ანტისხეულ-უარყოფითი, ანტი-rHuPH20ანტისხეულები გამოვლინდა 2/57 (4%) და2/53 (4%)-შიმაბტერა/ რიტუქსანის ივ და კვ კოჰორტებში შესაბამისად.

დაკვირვების პერიოდში პაციენტთა პროპორცია, რომელთაც გამოვლინდათანტი-rHuPH20 ანტისხეულები ორივე კოჰორტაში მუდმივი რჩებოდა. აშკარა კავშირი HACA ან rHuPH20 საწინააღმდეგო ანტისხეულებსა და გვერდით მოვლენებს შორის არ გამოვლენილა.მაბტერა/რიტუქსანის კვ ფორმით მკურნალობის შემდეგ HACA ან rHuPH20 საწინააღმდეგო ანტისხეულების განვითარების კლინიკური მნიშვნელობა უცნობია.

3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

3.2.1 განაწილება

არა-ჰოჯკინის ლიმფომა

პოპულაციურ ფარმაკოკინეტიკურ ანალიზზე დაყრდნობით, აჰლ-ით დაავადებულ იმ 298 პაციენტში, რომლებსაც რიტუქსიმაბის ინფუზია ჩაუტარდათ ერთჯერადად ან მრავალჯერადად, მონოთერაპიის სახით ან CHOP თერაპიასთან კომბინაციაში, არასპეციფიკური კლირენსის (CL₁), სპეციფიკური კლირენსის (CL₂), რასაც სავარაუდოდ B უჯრედები ან სიმსივნური დატვირთვა უწყობს ხელს და ცენტრალურ კომპარტმენტში განაწილების მოცულობის (V₁) ამ პოპულაციისთვის საშუალოსტატისტიკური მონაცემები იყო 0.14 ლ/დღეში, 0.59 ლ/დღეში და 2.7 ლ,

შესაბამისად. რიტუქსიმაბის ნახევარგამოყოფის მედიანური ტერმინალური პერიოდი განისაზღვრა, როგორც 22 დღე (6.1-დან 52 დღემდე დიაპაზონში). CD19-დადებითი უჯრედების საწყისი რაოდენობა და გაზომვადი სიმსივნური დაზიანებების ზომა განაპირობებს რიტუქსიმაბის CL₂-ის გარკვეულ ვარიაბელობას 161 პაციენტის მონაცემების მიხედვით, რომლებიც 375 მგ/მ² მაბტერას ღებულობდნენ ი.ვ. ინფუზიის გზით კვირაში ერთხელ, 4 კვირის განმავლობაში. შედარებით მაღალი CL₂ ჰქონდათ პაციენტებს CD19-დადებითი უჯრედების უფრო მაღალი რიცხვით და მეტი სიმსივნური დაზიანებით. თუმცა, ინდივიდუალურ ვარიაბელობაში CL₂-ის დიდი წილი შენარჩუნდა CD19-დადებითი უჯრედების რაოდენობის და სიმსივნური დაზიანების ზომების კორექციის შემდეგ. V₁ მერყეობდა სხეულის ზედაპირის ფართობის (სზფ) და CHOP თერაპიის შესაბამისად. შედარებით მცირე იყო V₁ მაჩვენებლის ეს ვარიაბელობა (27.1% და 19.0%), განპირობებული სზფ-ის დიაპაზონით (1.53-დან 2.32.მ²-მდე) და თანმხლები CHOP თერაპიით, შესაბამისად. ასაკი, სქესი, რასა და საერთო მდგომარეობის მაჩვენებელი ჯანმო-ს (შკალის) მიხედვით რიტუქსიმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე გავლენას არ ახდენს. ეს ანალიზი მიუთითებს, რომ რომელიმე ამ ტესტირებულ კოვარიატასთან დაკავშირებით რიტუქსიმაბის დოზის კორექციამ მისი ფარმაკოკინეტიკური ვარიაბელობის მნიშვნელოვანი შემცირება არ უნდა გამოიწვიოს.

რიტუქსიმაბი 375 მგ/მ² დოზით დანიშნული იყო ი.ვ. ინფუზიების სახით თითო კვირიანი ინტერვალებით 4 დოზად აჰლ-ით დაავადებული 203 პაციენტისთვის, რომელთაც ადრე რიტუქსიმაბი მიღებული არ ჰქონდათ. საშუალო C_{max} მეოთხე ინფუზიის შემდეგ იყო 486 მკგ/მლ (დიაპაზონი 77.5 - 996.6 მკგ/მლ). შრატში რიტუქსიმაბის მაქსიმალური და მინიმალური კონცენტრაციები უკუპროპორციულად იყო დაკავშირებული მოცირკულირე CD19-დადებითი B უჯრედების საწყის რაოდენობასთან და სიმსივნური დატვირთვის ზომასთან. შრატში წონასწორული მდგომარეობის მედიანური კონცენტრაციები რესპონდერებში უფრო მაღალი იყო არარესპონდერებთან შედარებით. შრატში კონცენტრაციები უფრო მაღალი იყო საერთაშორისო სამუშაო ფორმულარის (IWF -International Working Formulation) კლასიფიკაციით B, C, და D ქვეტიპების მქონე პაციენტებში, A ქვეტიპის მქონე პაციენტებთან შედარებით. პაციენტების შრატში რიტუქსიმაბი დეტექტირებადი იყო უკანასკნელი მკურნალობის დამთავრებიდან 3-6 თვის შემდეგ.

რიტუქსიმაბი 375 მგ/მ² დოზით დანიშნული იყო ი.ვ. ინფუზიების სახით, თითო კვირიანი ინტერვალებით, 8 დოზად აჰლ-ით დაავადებული 37 პაციენტისთვის. საშუალო C_{max} იზრდებოდა ყოველი მომდევნო ინფუზიის შემდგომ, პირველი

ინფუზიის შემდეგ არსებული 243 მკგ/მლ (დიაპაზონი 16 – 582 მკგ/მლ) საშუალო მონაცემიდან დაწყებული, 550 მკგ/მლ (დიაპაზონი 171 – 1177 მკგ/მლ) საშუალო მონაცემამდე მერვე ინფუზიის შემდეგ.

რიტუქსიმაზის ფარმაკოკინეტიკური პროფილი 6 ინფუზიის სახით, თითოეული ინფუზიის 375 მგ/მ² დოზით, CHOP ქიმიოთერაპიის 6 კურსთან კომბინაციაში მისი დანიშვნისას, რიტუქსიმაზით მონოთერაპიის დროს არსებულის იდენტური იყო.

ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია

ქლლ-ით დაავადებულ პაციენტებში რიტუქსიმაზი დანიშნული იყო ფლუდარაბინთან და ციკლოფოსფამიდთან კომბინაციაში ი.ვ. ინფუზიის სახით, 375 მგ/მ² დოზით პირველი ციკლის დროს და 500 მგ/მ²-მდე გაზრდილი დოზით ყოველი შემდგომი 5 ციკლისთვის. საშუალო C_{max} (N=15) იყო 408 მკგ/მლ (97 - 764 მკგ/მლ დიაპაზონში) მეხუთე, 500 მგ/მ² დოზიანი ინფუზიის შემდეგ.

რევმატოიდული ართრიტი

ორკვირიანი შუალედით 1000 მგ დოზით რიტუქსიმაზის ორი ინტრავენური ინფუზიის შემდეგ ნახევარგამოყოფის საშუალო ტერმინალური პერიოდი იყო 20.8 დღე (დიაპაზონი, 8.58 - 35.9 დღე), საშუალო სისტემური კლირენსი იყო 0.23ლ/დღეში (დიაპაზონი, 0.091 - 0.67 ლ/დღეში) და საშუალო განაწილების მოცულობა წონასწორულ მდგომარეობაში -4.6 ლ (დიაპაზონი, 1.7-დან 7.51 ლ-მდე). იგივე მონაცემების პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის შედეგად, მსგავსი საშუალო მაჩვენებლები იქნა მიღებული სისტემური კლირენსის და ნახევარგამოყოფის პერიოდისთვის, 0.26 ლ/დღეში და 20.4 დღე, შესაბამისად. პოპულაციურმა ფარმაკოკინეტიკურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ სხეულის ზედაპირის ფართობი (სზფ) და სქესი ყველაზე მნიშვნელოვანი კოვარიატებია ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების მიხედვით ინდივიდუალური ვარიაბელობის ასახსნელად. სზფ-ის გათვალისწინებით დოზის შერჩევის შემდეგ, მამრობითი სქესის პაციენტებს განაწილების მოცულობის უფრო მაღალი მაჩვენებელი და სწრაფი კლირენსი აღმოაჩნდათ, ვიდრე მდედრობითი სქესის პაციენტებს. სქესთან დაკავშირებული ფარმაკოკინეტიკური განსხვავებები კლინიკურად მნიშვნელოვნად არ არის მიჩნეული და დოზის კორექციას არ მოითხოვს.

რიტუქსიმაზის ფარმაკოკინეტიკა შეფასებულ იქნა ოთხ კვლევაში დღეებში 1 და 15, ორი, 500 მგ და 1000 მგ ი.ვ. დოზის შემდეგ. ყველა ამ კვლევაში რიტუქსიმაზის ფარმაკოკინეტიკა პირდაპირპროპორციულად იყო დაკავშირებული დოზასთან,

კვლევაში გამოყენებული დოზების დიაპაზონის ფარგლებში. პირველი ინფუზიის შემდეგ შრატში რიტუქსიმაბის საშუალო Cmax იყო 157-დან 171-მკგ/მლ-მდე 2×500 მგ დოზისთვის და 298-დან 341 მკგ/მლ-მდე 2×1000 მგ დოზისთვის. მეორე ინფუზიის შემდეგ საშუალო Cmax იყო 183-დან 198 მკგ/მლ-მდე დიაპაზონში 2×500 მგ დოზისთვის და 355-დან 404 მკგ/მლ-მდე დიაპაზონში 2×1000 მგ დოზისთვის. ნახევარგამოყოფის საშუალო ტერმინალური პერიოდი მერყეობდა 15-დან 16.5 დღემდე 2×500 მგ დოზის ჯგუფში და 17-დან 21 დღემდე 2×1000 მგ დოზის ჯგუფში. ორივე დოზის შემთხვევაში საშუალო Cmax 16-19%-ით უფრო მაღალი იყო მეორე ინფუზიის შემდეგ, ვიდრე პირველი ინფუზიის შემდეგ.

რიტუქსიმაბის ფარმაკოკინეტიკა შეფასებულ იქნა მეორე კურსში განმეორებითი მკურნალობის დროს ორი, 500 მგ და 1000 მგ ი.ვ. დოზის შემდეგ. პირველი ინფუზიის შემდეგ შრატში რიტუქსიმაბის საშუალო Cmax იყო 170-დან 175-მდე მკგ/მლ 2×500 მგ დოზისთვის და 317-დან 370-მდე მკგ/მლ 2×1000 მგ დოზისთვის. მეორე ინფუზიის შემდეგ Cmax იყო 207 მკგ/მლ 2×500 მგ დოზისთვის და 377-დან 386-მდე მკგ/მლ დიაპაზონში 2×1000 მგ დოზისთვის. ნახევარგამოყოფის საშუალო ტერმინალური პერიოდი მეორე კურსში მეორე ინფუზიის შემდეგ იყო 19 დღე 2×500 მგ დოზისთვის და 21-დან 22 დღემდე დიაპაზონში 2×1000 მგ დოზისთვის. რიტუქსიმაბის ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები თანაზომიერი იყო მკურნალობის ამ ორი კურსის შემდეგ.

ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები ანალოგიური იყო სნფ ინჰიბიტორით მკურნალობაზე არაადეკვატური პასუხის მქონე პოპულაციაში, დოზირების იგივე სქემის შემდეგ (2×1000 მგ ი.ვ., ორკვირიანი შუალედით), შრატში მაქსიმალური კონცენტრაციის საშუალო მაჩვენებლით – 369 მკგ/მლ და ნახევარგამოყოფის ტერმინალური პერიოდის საშუალო მაჩვენებლით – 19.2 დღე.

ანცა-სთან ასოცირებული ვასკულიტები (აავ): გრანულომატოზური პოლიანგიიტი (ვეგენერის პოლიანგიიტი) და მიკროსკოპული პოლიანგიიტი (მპა)

აავ-ის მქონე იმ 97 პაციენტის პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის მონაცემებზე დაყრდნობით, რომლებიც დებულობდნენ 375 მგ/მ^2 რიტუქსიმაბს კვირაში ერთელ, ოთხი კვირის განმავლობაში, ტერმინალური ელიმინაციის ნახევარდაშლის სავარაუდო მედიანური პერიოდი იყო 23 დღე (დიაპაზონი 9-დან 49 დღემდე). რიტუქსიმაბის საშუალო კლირენსი და განაწილების მოცულობა იყო 0.313 ლ/დღეში (დიაპაზონი 0.116-დან 0.726-მდე ლ/დღეში) და 4.50 ლ (დიაპაზონი, 2.25-დან 7.39 ლ), შესაბამისად. რიტუქსიმაბის ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები აავ-ის

მქონე პაციენტებში რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტების პარამეტრების იდენტური აღმოჩნდა (იხ., ზემოთ მოცემული ქვეთავები).

3.2.2 გამოყოფა

იხ. სექცია 3.2.1 განაწილება.

3.2.3 ფარმაკოკინეტიკა განსაზღვრულ პოპულაციებში

ღვიძლის ან თირკმლების დაზიანების მქონე პაციენტებში. ამ პრეპარატის ფარმაკოკინეტიკის შესახებ მონაცემები არ მოიპოვება.

4. ფარმაცევტული მახასიათებლები

4.1 შენახვა

ამ მედიკამენტის გამოყენება არ შეიძლება შეფუთვაზე მითითებული ვადის გასვლის (EXP) შემდეგ.

ფლაკონები შეინახეთ 2°C - 8°C ტემპერატურაზე (მაცივარში). წამლის შემცველი ჭურჭელი დატოვეთ გარეთა მუყაოს კოლოფში სინათლისგან დაცვის მიზნით.

მიკრობიოლოგიური თვალსაზრისიდან გამომდინარე, გამზადებული საინფუზიო ხსნარი დაუყოვნებლივ უნდა იქნას გამოყენებული. წინააღმდეგ შემთხვევაში, გამზადებული ხსნარის გამოყენებამდე შენახვის ვადაზე და პირობებზე პასუხისმგებელია მომხმარებელი და როგორც წესი, 24 სთ-ს არ უნდა აღემატებოდეს 2°C -დან 8°C-მდე ტემპერატურის პირობებში, თუ ხსნარი გაკონტროლებულ და ვალიდაციურ ასეპტიკურ პირობებში არ არის მომზადებული.

4.2 სპეციალური ინსტრუქციები გამოყენების, უტილიზაციის და განკარგვის შესახებ

ამოიღეთ მაბტერა/რიტუქსანის სათანადო რაოდენობა ასეპტიკურ პირობებში და გახსენით რიტუქსიბამის 1 - 4 მგ/მლ წინასწარ განსაზღვრული კონცენტრაციის მისაღებად სტერილური, აპიროგენული 0.9%-იანი ნატრიუმის ქლორიდის წყალხსნარის ან 5%-იან დექსტროზის წყალხსნარის შემცველ საინფუზიო პაკეტებში. ხსნარების ურთიერთშერევის მიზნით და აქაფების თავიდან ასაცილებლად, ფრთხილად გადმოაბრუნეთ პაკეტი. პარენტერალურად შესაყვანი მედიკამენტები გამოყენებამდე ვიზუალურად უნდა იქნას შეფასებული შეწონილი ნაწილაკების არსებობაზე და ფერის შეცვლაზე.

მაბტერა/რიტუქსანის გამზადებული საინექციო ხსნარი ფიზიკურად და ქიმიურად სტაბილურია 24 სთ-ის განმავლობაში 2°C-8°C ტემპერატურაზე და შემდგომ 12 სთ-ის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე.

შეუთავსებლობა

შეუთავსებლობა მაბტერა/რიტუქსანს და პოლივინილქლორიდის ან პოლიეთილენის პაკეტებს ან საინფუზიო სისტემებს შორის არ დაფიქსირებულა.

გამოყენებელი ვადაგასული მედიკამენტების განადგურება

მინიმუმამდე უნდა შემცირდეს სამედიცინო პრეპარატების გარემოში მოხვედრა. არ შეიძლება მედიკამენტების უტილიზაცია გამდინარე წყლებში და საყოფაცხოვრებო ნარჩენებთან ერთად. გამოიყენეთ საყოველთაოდ მიღებული „შესაგროვებელი სისტემები“, თუ ამის შესაძლებლობა არსებობს თქვენს რეგიონში.

შპრიცებისა და ბასრი სამედიცინო იარაღების გამოყენების და უტილიზაციის დროს მკაცრად უნდა იყოს დაცული შემდეგი წესები:

- არ შეიძლება შპრიცების და ნემსების ხელმეორედ გამოყენება
- გამოყენებული შპრიცები და ნემსები მოთავსებული უნდა იყოს კონტეინერში ბასრი ნივთებისათვის (ჩხვლეტის გამძლე კონტეინერი)

გამოყენებელი წამლის ან ნარჩენი მასალების უტილიზაცია უნდა მოხდეს ადგილობრივი მოთხოვნების შესაბამისად.

4.3 შეფუთვა

10 მლ-იანი ფლაკონი (10 მგ/მლ)	2
50 მლ-იანი ფლაკონი (10 მგ/მლ)	1

მედიკამენტი: შეინახეთ ბავშვებისთვის ხელმიუწვდომელ ადგილზე

ივნისი, 2013წელი

დამზადებულია გერმანიაში Roche Diagnostics GmbH, Mannheim-ის მიერ F. Hoffmann-La Roche Ltd-სათვის, ბაზელი, შვეიცარია