

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MabThera 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
MabThera 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

MabThera 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jeden ml obsahuje 10 mg rituximabu.
Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml obsahuje 100 mg rituximabu.

MabThera 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jeden ml obsahuje 10 mg rituximabu.
Jedna injekční lahvička o objemu 50 ml obsahuje 500 mg rituximabu.

Rituximab je genetickým inženýrstvím získaná chimérická myší/lidská monoklonální protilátka. Jde o glykosylovaný imunoglobulin s lidskou IgG1 konstantní částí, zatímco variabilní části lehkých a těžkých řetězců jsou myšího původu. Protilátka je produkována suspenzí uměle kultivovaných savčích buněk (ovariální buňky čínských křečků) a je purifikována afinitní chromatografií a iontoměničem. Případně přítomné viry jsou v průběhu výroby odstraněny a inaktivovány.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml obsahuje 2,3 mmol (52,6 mg) sodíku.
Jedna injekční lahvička o objemu 50 ml obsahuje 11,5 mmol (263,2 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý až opalizující, bezbarvý až nažloutlý roztok s pH 6,2 - 6,8 a osmolalitou 324 - 396 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nehodgkinské lymfomy (NHL)

Přípravek MabThera je indikován k léčbě dosud neléčených dospělých pacientů s folikulárním lymfomem III. a IV. klinického stádia v kombinaci s chemoterapií.

Udržovací léčba přípravkem MabThera je indikována k léčbě dospělých pacientů s folikulárním lymfomem, kteří odpovídají na indukční léčbu.

Přípravek MabThera v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s folikulárním lymfomem III.-IV. klinického stádia, kteří se nacházejí ve druhém či dalším relapsu po chemoterapii nebo jejichž nádor je chemorezistentní.

Přípravek MabThera je v kombinaci s chemoterapií CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon) indikován k léčbě dospělých pacientů s CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným ne Hodgkinským maligním lymfomem z B-buněk.

Přípravek MabThera je v kombinaci s chemoterapií indikován k léčbě pediatrických pacientů (ve věku od 6 měsíců do 18 let) s dosud neléčeným pokročilým CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), Burkittovým lymfomem (BL)/Burkittovou leukémií (akutní leukémie ze zralých B-lymfocytů) (BAL) nebo atypickým Burkittovým lymfomem („Burkitt-like“, BLL).

Chronická lymfocytární leukémie (CLL)

Přípravek MabThera je indikován v kombinaci s chemoterapií k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou a relabující/refrakterní CLL. K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti u pacientů dříve léčených monoklonálními protilátkami včetně přípravku MabThera nebo u pacientů nereagujících na předchozí léčbu přípravkem MabThera a chemoterapií.

Viz bod 5.1 pro další informace.

Revmatoidní artritida

Přípravek MabThera je v kombinaci s methotrexátem indikován k léčbě dospělých pacientů s těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří na léčbu dalšími nemoc modifikujícími protirevmatickými léčivými přípravky (DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drugs), včetně jedné či více terapií inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF, tumour necrosis factor), odpovídali nedostatečně nebo léčbu netolerovali.

Bylo prokázáno, že přípravek MabThera, pokud se podává v kombinaci s methotrexátem, snižuje rychlost progresu kloubního poškození, měřeného pomocí RTG vyšetření, a zlepšuje fyzické funkce.

Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida

Přípravek MabThera je v kombinaci s glukokortikoidy indikován k léčbě dospělých pacientů se závažnou aktivní granulomatózou s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza) (GPA) a mikroskopickou polyangiitidou (MPA).

Přípravek MabThera je v kombinaci s glukokortikoidy indikován k indukci remise u pediatrických pacientů (ve věku od 2 do 18 let) s těžkou, aktivní GPA (Wegenerova granulomatóza) a MPA.

Pemfigus vulgaris

Přípravek MabThera je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkým až těžkým pemfigus vulgaris.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek MabThera má být podáván pod pečlivým dohledem zkušeného zdravotnického pracovníka a v prostředí, kde je okamžitě dostupné úplné vybavení pro resuscitaci (viz bod 4.4).

Premedikace a profylaktické medikace

Všechny indikace

Před každým podáním přípravku MabThera je vždy třeba podat premedikaci, kterou tvoří antipyretikum a antihistaminikum, např. paracetamol a difenhydramin.

Nehodgkinské lymfomy a chronická lymfocytární leukemie

U dospělých pacientů s nehodgkinským lymfomem a chronickou lymfocytární leukemií má být zvážena premedikace glukokortikoidy, pokud není přípravek MabThera podáván v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím glukokortikoidy.

Pediatrickým pacientům s nehodgkinským lymfomem má být 30 až 60 minut před zahájením infuze přípravku MabThera podána premedikace paracetamolem a H1 antihistaminikem (= difenhydramin nebo ekvivalent). Kromě toho má být podán prednison podle pokynů v tabulce 1.

K omezení rizika syndromu nádorového rozpadu je u pacientů s CLL doporučována profylaxe dostatečnou hydratací a podáním urikostatik, zahájená 48 hodin před začátkem léčby. U pacientů s CLL s počtem lymfocytů vyšším než $25 \times 10^9/l$ je doporučováno intravenózní podání prednisonu/prednisolonu v dávce 100 mg krátce před infuzí přípravku MabThera, aby se snížil výskyt a závažnost akutní reakce na infuzi a/nebo syndromu z uvolnění cytokinů.

Revmatoidní artritida, granulomatóza s polyangiitidou (GPA) a mikroskopická polyangiitida (MPA) a pemfigus vulgaris

U pacientů s revmatoidní artritidou, GPA nebo MPA nebo pemfigus vulgaris je třeba ke snížení incidence a závažnosti reakcí souvisejících s infuzí podat premedikaci 100 mg methylprednisolonu intravenózně 30 minut před podáním každé infuze přípravku MabThera.

U dospělých pacientů s GPA nebo MPA se doporučuje intravenózní podání methylprednisolonu po dobu 1 až 3 dnů v dávce 1000 mg denně před podáním první infuze přípravku MabThera (poslední dávku methylprednisolonu lze podat ve stejný den jako první infuzi přípravku MabThera). Na intravenózní léčbu má navazovat perorální léčba prednisonem v dávce 1 mg/kg/den (celková denní dávka nesmí přesáhnout 80 mg a snižuje se tak rychle, jak je to na základě klinického stavu možné) a to v průběhu 4týdenní indukční léčby přípravkem MabThera i po jejím ukončení.

U dospělých a pediatrických pacientů s GPA/MPA a u dospělých pacientů s pemfigus vulgaris se během léčby přípravkem MabThera a po ní doporučuje profylaxe pneumonie vyvolané *Pneumocystis jirovecii* (PJP) podle místních klinických doporučení.

U pediatrických pacientů s GPA nebo MPA se mají před první intravenózní infuzí přípravku MabThera intravenózně podat tři denní dávky methylprednisolonu 30 mg/kg/den (maximálně 1 g/den) k léčbě příznaků těžké vaskulitidy. Před první intravenózní infuzí přípravku MabThera lze podat intravenózně až tři další denní dávky methylprednisolonu 30 mg/kg.

Na intravenózní léčbu methylprednisolonem má u pediatrických pacientů navazovat perorální léčba prednisonem v dávce 1 mg/kg/den (maximálně 60 mg/den), která má být snižována tak rychle, jak je to na základě klinického stavu možné (viz bod 5.1).

Dávkování

Je důležité zkontrolovat označení přípravku a ujistit se, že je podáván správný přípravek (pro intravenózní nebo subkutánní podání), který byl pacientovi předepsán.

Úprava dávkování v průběhu léčby

Snížení dávky přípravku MabThera se nedoporučuje. Při kombinaci přípravku MabThera s chemoterapií je třeba dávku chemoterapeutika snížit podle standardních pravidel.

Nehodgkinské lymfomy

Folikulární lymfom

Kombinovaná léčba

Doporučená dávka přípravku MabThera v kombinaci s chemoterapií v rámci indukční léčby pacientů s dosud neléčeným nebo relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem je: 375 mg/m² tělesného povrchu v každém cyklu, až do celkového počtu 8 cyklů.

Přípravek MabThera má být podáván v den 1 každého cyklu chemoterapie, po nitrožilním podání glukokortikoidu, pokud je součástí chemoterapeutického režimu.

Udržovací léčba

- Dosud neléčený folikulární lymfom

Doporučená dávka přípravku MabThera v udržovací léčbě pacientů s dosud neléčeným folikulárním lymfomem, kteří odpověděli na indukční léčbu, je: 375 mg/m² tělesného povrchu jednou za 2 měsíce (zahájení udržovací léčby 2 měsíce po poslední dávce indukční léčby) do progresu nemoci či nejdéle po dobu dvou let (12 infuzí celkem).

- Relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem

Doporučená dávka přípravku MabThera v udržovací léčbě pacientů s relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem, kteří odpověděli na indukční léčbu, je: 375 mg/m² tělesného povrchu jednou za 3 měsíce (zahájení udržovací léčby 3 měsíce po poslední dávce indukční léčby) do progresu nemoci či nejdéle po dobu dvou let (8 infuzí celkem).

Monoterapie

Relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem

Doporučená dávka přípravku MabThera v monoterapii při indukční léčbě dospělých pacientů s folikulárním lymfomem stádia III-IV, jejichž nádor je chemorezistentní, či kteří se nacházejí v druhém či dalším relapsu po předchozí chemoterapii, je: 375 mg/m² tělesného povrchu, podávaná jako nitrožilní infuze jednou týdně po dobu čtyř týdnů.

Pro opakovanou léčbu přípravkem MabThera v monoterapii u pacientů, kteří odpověděli na předchozí léčbu relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem monoterapií přípravkem MabThera, je doporučená dávka: 375 mg/m² tělesného povrchu, podávaná jako nitrožilní infuze jednou týdně po dobu čtyř týdnů (viz bod 5.1).

Difúzní velkobuněčný nehodgkinský lymfom z B-buněk u dospělých pacientů

Přípravek MabThera má být použit v kombinaci s chemoterapií CHOP. Doporučená dávka přípravku, 375 mg/m² tělesného povrchu, se podává 1. den každého z 8 chemoterapeutických cyklů po intravenózní aplikaci glukokortikoidu, který je součástí režimu CHOP. Bezpečnost a účinnost přípravku MabThera v kombinaci s jinými chemoterapeutickými režimy v léčbě difúzního B-velkobuněčného lymfomu nebyly dosud stanoveny.

Chronická lymfocytární leukemie

Doporučená dávka přípravku MabThera v kombinaci s chemoterapií u dříve neléčených a relabujících/refrakterních pacientů je 375 mg/m² tělesného povrchu v den 0 prvního cyklu léčby následovaná dávkou 500 mg/m² tělesného povrchu podávanou v den 1 každého z následujících celkem 6 cyklů léčby. Chemoterapie by měla být podávána po infuzi přípravku MabThera.

Revmatoidní artritida

Pacientům léčeným přípravkem MabThera musí být při každé infuzi předána Karta pro pacienta.

Cyklus léčby spočívá v podání dvou intravenózních infuzí 1000 mg přípravku MabThera. Doporučená dávka 1000 mg přípravku MabThera podaná intravenózní infuzí je následována druhou intravenózní infuzí 1000 mg o dva týdny později.

Nutnost dalších cyklů léčby je třeba zhodnotit za 24 týdnů po předchozím cyklu. Opakovanou léčbu je třeba zahájit tehdy, pokud reziduální aktivita onemocnění přetrvává, v opačném případě je třeba opakování léčby odložit až do návratu aktivity onemocnění.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne během 16 – 24 týdnů úvodního léčebného cyklu. U pacientů, kteří v průběhu tohoto období nevykazují žádné známky prospěchu z léčby, je třeba pokračování v léčbě pečlivě zvážit.

Granulomatóza s polyangiitidou (GPA) a mikroskopická polyangiitida (MPA)

Pacientům léčeným přípravkem MabThera musí být při každé infuzi předána Karta pro pacienta.

Indukce remise u dospělých

Doporučené dávkování přípravku MabThera při indukci remise v léčbě u dospělých pacientů s GPA a MPA je 375 mg/m² plochy tělesného povrchu podávané ve formě intravenózní infuze jednou týdně po dobu 4 týdnů (celkem 4 infuze).

Udržovací léčba dospělých

Po indukci remise přípravkem MabThera má být udržovací léčba u dospělých pacientů s GPA a MPA zahájena nejdříve 16 týdnů po poslední infuzi přípravku MabThera.

Po indukci remise jinými standardními imunosupresivy má být udržovací léčba přípravkem MabThera zahájena během 4týdenního období, které následuje po remisi onemocnění.

Přípravek MabThera má být podáván jako dvě intravenózní infuze 500 mg s odstupem dvou týdnů, a poté jedna intravenózní infuze 500 mg každých 6 měsíců. Pacienti mají dostávat přípravek MabThera nejméně 24 měsíců po dosažení remise (absence klinických projevů a příznaků). U pacientů, kteří mohou mít vyšší riziko relapsu, má být zvážena delší udržovací léčba přípravkem MabThera, a to až po dobu 5 let.

Pemfigus vulgaris

Pacienti léčení přípravkem MabThera musí při každé infuzi dostat Kartu pro pacienta.

Doporučené dávkování přípravku MabThera v léčbě pemfigus vulgaris je 1 000 mg podaných intravenózní infuzí, následovaných s odstupem 2 týdnů druhou intravenózní infuzí v dávce 1 000 mg v kombinaci s postupným vysazováním glukokortikoidů.

Udržovací léčba

Udržovací intravenózní infuze 500 mg má být podána ve 12. a 18. měsíci, a pak v případě potřeby každých 6 měsíců, na základě klinického zhodnocení.

Léčba relapsu

V případě relapsu mohou pacienti dostat intravenózně 1 000 mg. Lékař má zároveň na základě klinického zhodnocení zvážit opětovné nasazení nebo zvýšení dávky glukokortikoidu.

Další infuzi lze podat nejdříve 16 týdnů po předchozí infuzi.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Nehodgkinský lymfom

U pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců do 18 let s dosud neléčeným pokročilým CD20 pozitivním DLBCL/BL/BAL/BLL má být přípravek MabThera použit v kombinaci se systémovou chemoterapií v režimu LMB („lymphome malin de Burkitt“) (viz tabulky 1 a 2). Přípravek MabThera se podává intravenózní infuzí v doporučené dávce 375 mg/m² plochy povrchu těla. Kromě úprav dávkování podle plochy povrchu těla se nevyžadují žádné úpravy dávkování.

Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem MabThera u pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců do 18 let v jiných indikacích než u dosud neléčeného pokročilého CD20 pozitivního DLBCL/BL/BAL/BLL nebyly dosud stanoveny. U pacientů mladších než 3 roky jsou dostupné pouze omezené údaje. Další informace viz bod 5.1.

Přípravek MabThera nemá být používán u pediatrických pacientů od narození do < 6 měsíců s CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (viz bod 5.1).

Tabulka 1 Dávkování přípravku MabThera při podání pediatrickým pacientům s nehodgkinským lymfomem

Cyklus	Den léčby	Pokyny k podání
Prefáze (COP)	Bez podání přípravku MabThera	-
Indukční cyklus 1 (COPDAM1)	Den -2 (odpovídající dni 6 prefáze) 1. infuze přípravku MabThera	Během 1. indukčního cyklu se prednison podává jako součást chemoterapeutického režimu a má být podán před přípravkem MabThera.
	Den 1 2. infuze přípravku MabThera	Přípravek MabThera se podává 48 hodin po první infuzi přípravku MabThera.
Indukční cyklus 2 (COPDAM2)	Den -2 3. infuze přípravku MabThera	Ve 2. indukčním cyklu se při podání přípravku MabThera nepodává prednison.
	Den 1 4. infuze přípravku MabThera	Přípravek MabThera se podává 48 hodin po třetí infuzi přípravku MabThera.
Konsolidační cyklus 1 (CYM/CYVE)	Den 1 5. infuze přípravku MabThera	Při podání přípravku MabThera se nepodává prednison.
Konsolidační cyklus 2 (CYM/CYVE)	Den 1 6. infuze přípravku MabThera	Při podání přípravku MabThera se nepodává prednison.
Udržovací cyklus 1 (M1)	Den 25 až 28 konsolidačního cyklu 2 (CYVE) Bez podání přípravku MabThera	Začíná po normalizaci periferního krevního obrazu po konsolidačním cyklu 2 (CYVE) při hodnotě ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l a počtu krevních destiček > 100 x 10 ⁹ /l.
Udržovací cyklus 2 (M2)	Den 28 udržovacího cyklu 1 (M1) Bez podání přípravku MabThera	-

ANC = absolutní počet neutrofilů; COP = cyklofosamid, vinkristin, prednison; COPDAM = cyklofosamid, vinkristin, prednison, doxorubicin, methotrexát; CYM = cytarabin (aracytin, Ara-C), methotrexát; CYVE = cytarabin (aracytin, Ara-C), vepesid (VP-16).

Tabulka 2 Plán léčby pediatrických pacientů s ne Hodgkinským lymfomem: Souběžná chemoterapie s přípravkem MabThera

Plán léčby	Stadium onemocnění	Pokyny k podání
Skupina B	Stadium III s vysokou hladinou LDH (> N x 2), stadium IV s negativním nálezem v CNS	Prefáze plus 4 cykly: 2 indukční cykly (COPADM) s HDMTX 3 g/m ² a 2 konsolidační cykly (CYM)
Skupina C	Skupina C1: BAL s negativním nálezem v CNS, stadium IV a BAL s pozitivním nálezem v CNS a s negativním nálezem v mozkomíšním moku	Prefáze plus 6 cyklů: 2 indukční cykly (COPADM) s HDMTX 8 g/m ² , 2 konsolidační cykly (CYVE) a 2 udržovací cykly (M1 a M2)
	Skupina C3: BAL s pozitivním nálezem v mozkomíšním moku, stadium IV s pozitivním nálezem v mozkomíšním moku	
Po sobě jdoucí cykly mají být podány okamžitě po normalizaci krevního obrazu a zotavení pacienta; výjimku tvoří udržovací cykly, které se podávají s 28denním odstupem.		
BAL = Burkittova leukémie (akutní leukémie ze zralých B-lymfocytů); CNS = centrální nervový systém; HDMTX = vysokodávkový methotrexát; LDH = laktátdehydrogenáza.		

Granulomatóza s polyangiitidou (GPA) a mikroskopická polyangiitida (MPA)

Indukce remise

Doporučené dávkování přípravku MabThera při indukci remise v léčbě u pediatrických pacientů s těžkou, aktivní GPA nebo MPA je 375 mg/m² plochy tělesného povrchu podávané ve formě intravenózní infuze jednou týdně po dobu 4 týdnů.

Bezpečnost a účinnost přípravku MabThera u pediatrických pacientů ve věku od 2 do 18 let v jiných indikacích než těžké, aktivní GPA nebo MPA nebyly dosud stanoveny.

Přípravek MabThera nemá být používán u pediatrických pacientů do 2 let s těžkou, aktivní GPA nebo MPA kvůli možné neadekvátní imunitní odpovědi na dětská očkování vůči běžným očkovatelným dětským chorobám (např. spalničky, příušnice, zarděnky a dětská obrna) (viz bod 5.1).

Starší pacienti

U pacientů ve věku nad 65 let není zapotřebí žádná úprava dávkování.

Způsob podání

Všechny indikace

Připravený roztok MabThera má být podáván ve formě nitrožilní infuze samostatnou infuzní hadičkou. Neaplikujte připravený infuzní roztok jako nitrožilní injekci nebo bolus.

Pacienti by měli být pečlivě monitorováni s ohledem na možnost rozvoje syndromu z uvolnění cytokinů (viz bod 4.4). Pacientům, u nichž dojde k rozvoji těžkých reakcí, především těžké dušnosti, bronchospasmu nebo hypoxie, musí být infuze okamžitě zastavena. U pacientů s ne Hodgkinským lymfomem by měla být posouzena možnost vzniku syndromu z rozpadu tumoru, měly by být provedeny příslušné laboratorní testy a rentgenové vyšetření plic k průkazu možné plicní infiltrace. Podání infuzní terapie by u žádného pacienta nemělo být obnoveno dříve, než dojde k úplnému vymizení nežádoucích příznaků a k normalizaci laboratorních hodnot a RTG nálezů. Rychlost podání infuze přitom musí být poloviční nebo nižší než původní rychlost infuze. Pokud se znovu objeví stejné těžké nežádoucí účinky, mělo by být individuálně zváženo ukončení léčby.

Mírné až středně závažné nežádoucí účinky vznikající v důsledku podávání infuze (viz bod 4.8) obvykle odpovídají na snížení rychlosti infuze. Rychlost infuze může být po úpravě symptomů opět zvýšena.

Nehodgkinské lymfomy, chronická lymfocytární leukemie, revmatoidní artritida, pemfigus vulgaris u dospělých pacientů, granulomatóza s polyangiitidou (GPA) a mikroskopická polyangiitida (MPA) u dospělých a pediatrických pacientů

První infuze

Doporučená úvodní rychlost infuze je 50 mg/hod; po prvních 30 minutách může být postupně zvyšována o 50 mg/hod, a takto lze postupně pokračovat vždy po 30 minutách až do maximální rychlosti 400 mg/hod.

Následné infuze

Následné dávky přípravku MabThera mohou být podávány úvodní rychlostí 100 mg/hod a v 30minutových intervalech zvyšovány o 100 mg/hod až k nejvyšší rychlosti 400 mg/hod.

Nehodgkinské lymfomy - pediatričtí pacienti

První infuze

Doporučovaná počáteční rychlost infuze je 0,5 mg/kg/h (maximálně 50 mg/h); nedojde-li k hypersenzitivním reakcím ani k reakcím souvisejícím s infuzí, lze rychlost každých 30 minut zvýšit o 0,5 mg/kg/h až na maximální rychlost 400 mg/h.

Následující infuze

Následující infuze přípravku MabThera lze podávat s počáteční rychlostí 1 mg/kg/h (maximálně 50 mg/h); rychlost lze každých 30 minut zvýšit o 1 mg/kg/h až na maximální rychlost 400 mg/h.

Revmatoidní artritida

Další možnost následného, zrychleného režimu infuze

Pacientům, u kterých se nevyskytly závažné nežádoucí účinky související s infuzí při podání první nebo následné infuze v dávce 1000 mg přípravku MabThera v rámci stanoveného plánu podávání, mohou být druhá a další následné infuze podány ve zrychleném režimu při použití stejné koncentrace jako u předchozích infuzí (4 mg/ml v objemu 250 ml). Počáteční rychlost infuze je 250 mg/hod prvních 30 minut a pak 600 mg/hod následujících 90 minut. Pokud je zrychlený režim infuze dobře snášen, tento režim infuze může být použit při podání následujících infuzí.

Pacientům, kteří mají klinicky významné kardiovaskulární onemocnění, včetně arytmií, nebo kteří prodělali závažné reakce na infuzi jakékoli dřívější biologické léčby nebo na rituximab, nesmí být zrychlený režim infuze podán.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na myší bílkoviny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní, závažné infekce (viz bod 4.4).

Pacienti se závažným útlumem imunitního systému.

Těžké selhání srdce (třída IV dle New York Heart Association) nebo těžké, léčbou neupravené onemocnění srdce - kontraindikace použití pouze u revmatoidní artritidy, granulomatózy s polyangiitidou, mikroskopické polyangiitidy a pemfigus vulgaris (další kardiovaskulární onemocnění, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Všem pacientům léčeným přípravkem MabThera z důvodu revmatoidní artritidy, GPA, MPA nebo pemfigus vulgaris musí být při každé infuzi předána Karta pro pacienta. Karta pro pacienta obsahuje důležité bezpečnostní informace pro pacienty týkající se možného zvýšení rizika infekcí, včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Ve velmi vzácných případech byla po použití přípravku MabThera k léčbě revmatoidní artritidy a autoimunitních onemocnění [včetně systémového lupus erytematodes (SLE) a vaskulitidy] a po uvedení přípravku MabThera na trh u pacientů s NHL a CLL (kdy většina pacientů dostávala přípravek MabThera v kombinaci s chemoterapií nebo jako součást transplantace krevetvorných kmenových buněk) hlášena PML končící úmrtím. Pacienti musí být v pravidelných intervalech sledováni pro jakékoli nové nebo zhoršující se neurologické symptomy nebo příznaky, které by mohly naznačovat PML. V případě podezření na PML musí být další podávání přípravku pozastaveno, dokud není diagnóza PML vyloučena. Lékař by měl vyhodnotit stav pacienta, aby bylo možno určit, zda příznaky ukazují na neurologickou dysfunkci, a v kladném případě, zda příznaky ukazují na PML. Dle klinické indikace by měla být zvážena konzultace s neurologem.

Při jakýchkoli pochybnostech by měla být zvážena další vyšetření včetně magnetické rezonance, přednostně s kontrastem, vyšetření mozkomíšního moku na JC virovou DNA a opakované neurologické vyšetření.

Lékař by měl věnovat zvláštní pozornost symptomům, které naznačují PML, ale kterých si pacient nemusí všimnout (např. kognitivní, neurologické nebo psychiatrické symptomy). Nemocnému by mělo být doporučeno, aby o léčbě informoval svého partnera nebo osobu, která o něho pečuje, protože ti si mohou všimnout příznaků, které sám nemocný nezaznamená.

Pokud dojde ke vniku PML, podávání přípravku MabThera musí být trvale ukončeno. Po rekonstituci imunitního systému u imunosuprimovaných nemocných s PML bylo možno pozorovat stabilizaci nebo zlepšení. Nadále není známo, zda časná detekce PML a ukončení léčby přípravkem MabThera může vést k podobné stabilizaci či zlepšení.

Srdeční poruchy

U pacientů léčených přípravkem MabThera se objevily angina pectoris, srdeční arytmie typu fibrilace či flutter síní, srdeční selhání a/nebo infarkt myokardu. Pacienti s anamnézou srdečního onemocnění a/nebo kardiotoxickou chemoterapií mají proto být pečlivě monitorováni (viz reakce související s infuzí níže).

Infekce

Na základě mechanismu účinku přípravku MabThera a znalosti, že B-buňky hrají důležitou roli v udržování normální imunitní odpovědi, může u pacientů po léčbě přípravkem MabThera dojít ke zvýšení rizika infekce (viz bod 5.1). Během terapie přípravkem MabThera se mohou vyskytnout závažné infekce, včetně případů s fatálním průběhem (viz bod 4.8). Přípravek MabThera nemá být podáván pacientům s akutní závažnou infekcí (např. tuberkulóza, sepsa a oportunní infekce, viz bod 4.3) nebo pacientům se sníženou funkcí imunitního systému (např. při velmi nízkém počtu CD4 a CD8). Lékaři musí pečlivě zvážit použití přípravku MabThera u pacientů s anamnézou chronických

infekcí nebo v podmínkách, které mohou zvýšit náchylnost pacientů k vážným infekcím, např. hypogamaglobulinemii (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem MabThera se doporučuje stanovit hladiny imunoglobulinů.

Pacienti vykazující známky a symptomy infekce po léčbě přípravkem MabThera mají být okamžitě vyšetřeni a vhodně léčeni. Před podáním dalšího cyklu léčby přípravkem MabThera má být u pacientů znovu posouzeno potenciální riziko infekce.

Informace o progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) viz bod o PML výše.

Po použití rituximabu byly hlášeny případy meningoencefalitidy způsobené enteroviry, a to včetně úmrtí.

Infekce hepatitidy B

U pacientů léčených přípravkem MabThera byly hlášeny případy reaktivace hepatitidy B, včetně těch, které končily úmrtím. Většina těchto pacientů byla také léčena cytotoxickou chemoterapií. Omezené informace z jedné studie s pacienty s relabující/refrakterní CLL naznačují, že léčba přípravkem MabThera by mohla také zhoršit primární infekci hepatitidou B.

U všech pacientů má být před zahájením léčby přípravkem MabThera proveden screening na virus hepatitidy B (HBV). Screening má minimálně zahrnovat vyšetření HbsAg-statusu a HbcAb-statusu. Tato vyšetření mohou být doplněna dalšími vhodnými vyšetřeními v souladu s lokálními postupy. Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidy B nemají být léčeni přípravkem MabThera. Pacienti se sérologicky pozitivní hepatitidou B (buď HBsAg nebo HBcAb) mají být před zahájením léčby odesláni na odborné vyšetření k hepatologovi, v průběhu léčby mají být tito pacienti pečlivě sledováni a léčeni v souladu s lokálními medicínskými postupy k prevenci reaktivace hepatitidy B.

Falešně negativní sérologické testování infekcí

Z důvodu rizika falešně negativního sérologického testování infekcí mají být v případě pacientů s příznaky, které nasvědčují vzácnému infekčnímu onemocnění, např. West Nile viru (západonilské horečky) a neuroborrelióze, zváženy alternativní diagnostické nástroje.

Kožní reakce

Byly popsány závažné kožní reakce, jako je například toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevensův-Johnsonův syndrom, některé končící fatálně (viz bod 4.8). V případě výskytu takovéto příhody, s podezřením na souvislost s podáním přípravku MabThera, má být léčba trvale ukončena.

Nehodgkinské lymfomy a chronická lymfocytární leukemie

Reakce související s infuzí

Podání přípravku MabThera je spojeno s reakcemi souvisejícími s infuzí, které mohou souviset s uvolněním cytokinů a/nebo dalších chemických mediátorů. Syndrom z uvolnění cytokinů může být klinicky nerozeznatelný od akutních hypersenzitivních reakcí.

Tento soubor reakcí, které zahrnují syndrom z uvolnění cytokinů, syndrom nádorového rozpadu a anafylaktické či hypersenzitivní reakce, je popsán níže.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, které končily úmrtím, při použití přípravku MabThera pro intravenózní podání s nástupem během 30 minut až 2 hodin po zahájení první intravenózní infuze přípravkem MabThera. Ty byly charakterizovány plicními příhodami a v některých případech zahrnovaly rychlý rozpad nádoru s rysy syndromu nádorového rozpadu, navíc horečku, zimnici, třesavku, hypotenzi, kopřivku, angioedém a další symptomy (viz bod 4.8).

Těžký syndrom z uvolnění cytokinů je charakterizován těžkou dušností, často doprovázenou bronchospasmem a hypoxií, dále horečkou, zimnicí, třesavkou, urtikou a angioedémem. Tento

syndrom může být spojen s některými příznaky syndromu z rozpadu tumoru, jako jsou hyperurikémie, hyperkalémie, hypokalcémie, hyperfosfatémie, akutní renální selhání, zvýšení laktát dehydrogenázy (LDH), a může být spojen s akutním respiračním selháním a úmrtím pacienta. Akutní respirační selhání může být provázeno plicní intersticiální infiltrací nebo edémem plic, viditelným na rentgenovém vyšetření. Tento syndrom se často objevuje v průběhu jedné až dvou hodin po zahájení první infuze. U pacientů s anamnézou plicní insuficience nebo u pacientů s nádorovou infiltrací plic je větší nebezpečí nepříznivého průběhu, a proto by tito pacienti měli být léčeni se zvýšenou opatrností. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji těžkého syndromu z uvolnění cytokinů, musí být infuze okamžitě zastavena (viz bod 4.2) a musí u nich být zahájena intenzivní symptomatická léčba. Vzhledem k tomu, že počáteční zlepšení klinických příznaků může být následováno opětovným zhoršením celkového stavu, měli by být pacienti pečlivě monitorováni až do doby, kdy projevy syndromu z rozpadu tumoru a plicní infiltrace vymizí nebo tento syndrom je vyloučen. Další pokračování léčby po úplném vymizení příznaků vedlo vzácně k opakování těžkého syndromu z uvolnění cytokinů.

Pacienti s velkou nádorovou zátěží nebo s vysokým počtem ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulujících maligních buněk, jako jsou pacienti s CLL, u kterých může být zvýšené riziko zejména těžkého syndromu z uvolnění cytokinů, mají být léčeni s nejvyšší opatrností. Tito pacienti mají být velmi pečlivě monitorováni v průběhu první infuze. U těchto pacientů je třeba zvážit snížení rychlosti při podávání první infuze nebo rozdělení dávky v prvním a jakémkoli následujícím cyklu léčby do dvou dnů, pokud je počet lymfocytů stále $> 25 \times 10^9/l$.

Nežádoucí reakce všech typů vznikající v souvislosti s podáním infuze byly pozorovány u 77 % pacientů léčených přípravkem MabThera (včetně syndromu z uvolnění cytokinů doprovázeného hypotenzí a bronchospasmem u 10 % pacientů), viz bod 4.8. Tyto symptomy jsou obvykle reverzibilní po přerušení infuze přípravku a po podání antipyretik, antihistaminik, a podle potřeby po podání kyslíku, infuze fyziologického roztoku nebo bronchodilatancií a glukokortikoidů. Těžké reakce při syndromu z uvolnění cytokinů - viz výše.

Po intravenózním podání bílkovin pacientům byly hlášeny anafylaktické nebo jiné hypersenzitivní reakce. Na rozdíl od syndromu z uvolnění cytokinů se skutečná hypersenzitivní reakce objevuje typicky během několika minut po zahájení infuze. Pro případ rozvoje alergické reakce v průběhu podávání přípravku MabThera, musí být léčiva užívaná k léčbě hypersenzitivní reakce, např. epinefrin (adrenalin), antihistaminika a glukokortikoidy, ihned k dispozici. Klinické příznaky anafylaktické reakce mohou být podobné klinickým příznakům syndromu z uvolnění cytokinů (viz výše). Reakce z přecitlivělosti byly hlášeny méně často než reakce vznikající v souvislosti s uvolněním cytokinů.

Dalšími reakcemi hlášenými v některých případech byly infarkt myokardu, fibrilace síní, plicní edém a akutní reverzibilní trombocytopenie.

Vzhledem k tomu, že se v průběhu podání přípravku MabThera může objevit hypotenze, mělo by být zváženo přechodné vysazení antihypertenziv 12 hodin před infuzí přípravku MabThera.

Hematologická toxicita

Přestože MabThera v monoterapii nepůsobí myelosupresivně, je u nemocných s počtem neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ a/nebo trombocytů $< 75 \times 10^9/l$ potřeba opatrnosti, vzhledem k tomu, že u této skupiny nemocných jsou jen malé zkušenosti s podáním přípravku MabThera. Přípravek MabThera byl podán 21 nemocným, kteří podstoupili autologní transplantaci kostní dřeně nebo jinak rizikovým nemocným s předpokládanou redukovanou funkcí kostní dřeně, aniž by byla vyvolána myelotoxicita.

Během léčby přípravkem MabThera je třeba pravidelně kontrolovat kompletní krevní obraz, včetně počtu neutrofilů a trombocytů.

Očkování

Bezpečnost očkování živými virovými vakcínami po léčbě přípravkem MabThera nebyla u pacientů s NHL a CLL studována a očkování živými virovými vakcínami není doporučeno. Pacienti léčení přípravkem MabThera mohou podstoupit očkování neživými vakcínami; účinnost očkování neživými

vakcínami však může být nižší. V nerandomizované studii měli dospělí pacienti s relapsem nízké maligního NHL léčení monoterapií přípravkem MabThera ve srovnání se zdravými kontrolami nižší odpověď na přeočkování tetanem (16 % vs. 81 %) a očkování látkou Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs. 76 % při zjišťování dvojnásobného vzestupu titru protilátek). U pacientů s CLL je možné vzhledem k podobnosti obou chorob očekávat podobné výsledky, ale nebylo to dosud ověřeno v klinických studiích.

Průměrné hodnoty titrů protilátek proti panelu antigenů (*Streptococcus pneumoniae*, chřipka A, příušnice, zarděnky, plané neštovice) byly udrženy nejméně 6 měsíců po léčbě přípravkem MabThera.

Pediatrická populace

U pacientů mladších než 3 roky jsou dostupné pouze omezené údaje. Další informace viz bod 5.1.

Revmatoidní artritida, granulomatóza s polyangiitidou (GPA), mikroskopická polyangiitida (MPA) a pemfigus vulgaris

Populace pacientů s revmatoidní artritidou, která dosud nebyla léčena methotrexátem (MTX)

Užití přípravku MabThera není doporučeno u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni MTX, protože u nich nebylo potvrzeno, zda prospěch z léčby převáží její rizika.

Reakce související s infuzí

Podání přípravku MabThera je spojeno s reakcemi souvisejícími s infuzí (IRR, infusion-related reaction), které mohou souviset s uvolněním cytokinů a/nebo dalších chemických mediátorů.

U pacientů s revmatoidní artritidou byly po uvedení přípravku na trh hlášeny závažné reakce související s infuzí, které končily úmrtím. Většina příhod souvisejících s infuzí u pacientů s revmatoidní artritidou, které byly hlášeny v klinických studiích, byla mírné až střední závažnosti. Nejčastějšími příznaky byly alergické reakce jako bolest hlavy, svědění, podráždění v krku, návaly horka, vyrážka, kopřivka, hypertenze a pyrexie. Obecně byl podíl pacientů, u kterých se objevila jakákoli infuzní reakce, vyšší po první infuzi než po druhé infuzi jakéhokoli cyklu léčby. Incidence IRR klesala s následujícími cykly léčby (viz bod 4.8). Hlášené reakce byly obvykle reverzibilní po snížení rychlosti infuze nebo po přerušení infuze přípravku MabThera a po podání antipyretik a antihistaminik, podle potřeby po podání kyslíku, infuze fyziologického roztoku nebo bronchodilancií a glukokortikoidů. Pacienty s preexistujícím kardiálním onemocněním a pacienty s anamnézou kardiopulmonálních nežádoucích účinků je nutné pečlivě sledovat. V závislosti na závažnosti reakce související s infuzí a požadovaném zásahu, je nutné dočasně nebo trvale ukončit léčbu přípravkem MabThera. V mnoha případech mohla být infuze obnovena při 50% snížení rychlosti (např. ze 100 mg/h na 50 mg/h) po úplném vymizení nežádoucích příznaků.

Pro případ rozvoje alergické reakce v průběhu podávání přípravku MabThera musí být ihned k dispozici léčiva užívaná k léčbě hypersenzitivní reakce, např. epinefrin (adrenalin), antihistaminika a glukokortikoidy.

O bezpečnosti přípravku MabThera u pacientů se středně závažným srdečním selháním (třída III dle NYHA) nebo se závažným nekontrolovaným onemocněním srdce nejsou k dispozici žádné údaje. U pacientů léčených přípravkem MabThera, u nichž se současně vyskytovalo preexistující ischemické onemocnění srdce jako angina pectoris, infarkt myokardu a fibrilace či flutter síní, došlo k symptomatickému výskytu tohoto onemocnění. U pacientů s anamnézou srdečního onemocnění a pacientů s anamnézou kardiopulmonálních nežádoucích účinků má proto být před podáním přípravku MabThera zváženo riziko kardiovaskulárních komplikací způsobených infuzní reakcí a pacienti mají být během podávání infuze pečlivě monitorováni. Vzhledem k tomu, že se v průběhu podání infuze přípravku MabThera může objevit hypotenze, mělo by být zváženo přechodné vysazení antihypertenziv 12 hodin před infuzí přípravku MabThera.

Reakce související s infuzí byly u pacientů s GPA, MPA a pemfigus vulgaris konzistentní s reakcemi pozorovanými v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh u pacientů s revmatoidní artritidou (viz bod 4.8).

Pozdní neutropenie

Je třeba měření neutrofilů v krvi před každým cyklem léčby přípravkem MabThera a pravidelně až po dobu 6 měsíců po ukončení léčby a při známkách nebo příznacích infekce (viz bod 4.8).

Očkování

Lékaři by před zahájením léčby přípravkem MabThera měli posoudit stav očkování pacienta, a je-li to možné, pacienti by si měli doplnit všechna chybějící očkování podle stávajících očkovacích doporučení. Očkování by měla být dokončena nejméně 4 týdny před prvním podáním přípravku MabThera.

Bezpečnost očkování živými virovými vakcínami po léčbě přípravkem MabThera nebyla studována. Proto není doporučeno očkování živými virovými vakcínami během léčby přípravkem MabThera a po dobu deplece B-lymfocytů v periferní krvi.

Pacienti léčení přípravkem MabThera mohou podstoupit očkování neživými vakcínami; účinnost očkování neživými vakcínami však může být nižší. V randomizované studii měli pacienti s revmatoidní artritidou léčení přípravkem MabThera a methotrexátem ve srovnání s pacienty léčenými pouze methotrexátem srovnatelnou odpověď na přeočkování tetanem (39 % vs. 42 %), nižší četnost odpovědí na pneumokokovou polysacharidovou vakcínu (43 % vs. 82 % na alespoň 2 sérotypy pneumokokových protilátek) a očkování antigenem KLH (47 % vs. 93 %) pokud byly podávány 6 měsíců po léčbě přípravkem MabThera. Pokud je potřeba během léčby přípravkem MabThera provést očkování neživou vakcínou, toto očkování by mělo být dokončeno alespoň 4 týdny před dalším cyklem léčby přípravkem MabThera.

Celkově byl u revmatoidní artritidy po opakované léčbě přípravkem MabThera po dobu delší než 1 rok podíl pacientů s pozitivními titry protilátek proti *S. pneumoniae*, chřipce, spalničkám, zarděnkám, planým neštovicím a tetanovému anatoxinu v zásadě podobný s podíly při zahájení léčby.

Současné/následné užívání jiných DMARD u pacientů s revmatoidní artritidou

Současné užívání přípravku MabThera a protirevmatických terapií jiných, než jsou ty uvedené pod indikací revmatoidní artritida, se nedoporučuje.

Jsou pouze omezené údaje z klinických studií, které by umožnily plně zhodnotit bezpečnost následného použití DMARDs (včetně inhibitorů TNF a jiných biologických látek) po léčbě přípravkem MabThera (viz bod 4.5). Dostupná data naznačují, že výskyt klinicky významné infekce se při této léčbě u pacientů dříve léčených přípravkem MabThera nemění, pokud jsou však pacienti po léčbě přípravkem MabThera léčení biologickými léky a/nebo DMARDs, měli by být pečlivě sledováni kvůli příznakům infekce.

Maligní onemocnění

Imunomodulační látky mohou zvyšovat riziko vzniku malignit. Dostupné údaje ale nenasvědčují zvýšení rizika vzniku malignit u rituximabu používaného v autoimunitních indikacích kromě rizika vzniku malignit, které již souvisí se základním autoimunitním stavem.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,3 mmol (nebo 52,6 mg) sodíku v injekční lahvičce o objemu 10 ml a 11,5 mmol (nebo 263,2 mg) sodíku v injekční lahvičce o objemu 50 ml, což odpovídá 2,6 % (injekční lahvička o objemu 10 ml) a 13,2 % (injekční lahvička o objemu 50 ml) doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 7,0 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce o objemu 10 ml, což odpovídá 0,7 mg/ml, a 35,0 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce o objemu 50 ml, což odpovídá 0,7 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V současné době jsou k dispozici pouze omezené údaje o možných lékových interakcích s přípravkem MabThera.

U pacientů s CLL, kterým byl spolu s přípravkem MabThera podáván fludarabin nebo cyklofosfamid, nebyl pozorován žádný účinek na jejich farmakokinetiku. Kromě toho nebyl pozorován žádný zjevný účinek fludarabinu a cyklofosfamidu na farmakokinetiku přípravku MabThera.

U pacientů s revmatoidní artritidou nemělo současné podávání methotrexátu žádný vliv na farmakokinetiku přípravku MabThera.

Nemocní s protilátkami proti myším bílkovinám (HAMA) nebo s protilátkami proti léku (ADA) mohou mít hypersenzitivní nebo alergické reakce při podání jiných diagnostických nebo léčebných monoklonálních protilátek.

283 pacientů s revmatoidní artritidou dostávalo po léčbě přípravkem MabThera následnou léčbu DMARD. U těchto pacientů byl výskyt klinicky významných infekcí během léčby přípravkem MabThera 6,01 na 100 pacientoroků ve srovnání s 4,97 na 100 pacientoroků během léčby biologickým DMARD.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k tomu, že rituximab zůstává v těle pacientů s deplecí B-buněk po delší dobu, musí ženy ve fertilním věku během léčby přípravkem MabThera a 12 měsíců po jejím ukončení používat efektivní antikoncepční metody.

Těhotenství

Je známo, že imunoglobuliny IgG přecházejí přes placentární bariéru.

Počet B-lymfocytů u lidských novorozenců po podání přípravku MabThera matce nebylo v klinických hodnoceních studováno. Neexistují žádné dostatečné a dobře kontrolované údaje ze studií u těhotných žen, avšak u některých dětí narozených matkám vystaveným v průběhu těhotenství přípravku MabThera byly hlášeny přechodná deplece B-buněk a lymfocytopenie. Podobné účinky byly pozorovány ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3). Z těchto důvodů by neměla být MabThera podávána těhotným ženám s výjimkou situace, kdy možný prospěch převáží potencionální riziko.

Kojení

Omezené údaje o vylučování rituximabu do mateřského mléka nasvědčují velmi nízkým koncentracím rituximabu v mléce (relativní dávka pro kojence méně než 0,4 %). Několik případů následného sledování kojených dětí popisují normální růst a vývoj až do 2 let. Protože ale tyto údaje jsou omezené a dlouhodobé výsledky kojených dětí zůstávají neznámé, kojení se během léčby rituximabem a optimálně po dobu 6 měsíců po léčbě rituximabem nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly škodlivé účinky rituximabu na reprodukční orgány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly prováděny žádné studie hodnotící účinky přípravku MabThera na schopnost řídit a obsluhovat stroje, nicméně farmakologická aktivita a dosud hlášené nežádoucí účinky ukazují, že přípravek MabThera nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Zkušenosti u nehodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie u dospělých pacientů

Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku MabThera je u nehodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie založen na údajích pacientů z klinických studií a po uvedení přípravku na trh. Tito pacienti byli léčeni buď přípravkem MabThera v monoterapii (jako indukční léčbou nebo udržovací léčbou po indukční léčbě) nebo v kombinaci s chemoterapií.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky u pacientů, kteří dostávali přípravek MabThera, byly reakce související s podáním infuze, které se u většiny pacientů objevily v průběhu první infuze. Incidence příznaků souvisejících s podáním infuze se významně snižuje u následujících infuzí a po osmi dávkách přípravku MabThera je nižší než 1 %.

K infekčním příhodám (zejména bakteriálním a virovým) došlo u přibližně 30 - 55 % pacientů v průběhu klinických studií u pacientů s nehodgkinskými lymfomy a u 30 - 50 % pacientů v klinických studiích u pacientů s CLL.

Nejčastěji hlášenými nebo pozorovanými závažnými nežádoucími účinky byly:

- Reakce související s podáním infuze (včetně syndromu z uvolnění cytokinů, syndromu z rozpadu tumoru), viz bod 4.4.
- Infekce, viz bod 4.4.
- Kardiovaskulární události, viz bod 4.4.

Dalšími závažnými hlášenými nežádoucími účinky byly reaktivace hepatitidy B a PML (viz bod 4.4.)

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Četnosti nežádoucích účinků, které byly hlášeny v souvislosti s podáním samotného přípravku MabThera nebo v kombinaci s chemoterapií, jsou shrnuty v tabulce 3. Četnost je definována jako velmi častá ($\geq 1/10$), častá ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně častá ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácná ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácná ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Ve všech skupinách četností jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky, které byly zjištěny pouze po uvedení přípravku na trh a u nichž nelze určit četnost, jsou uvedeny jako „není známo“, viz poznámky pod čarou.

Tabulka 3 **Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh u pacientů s ne Hodgkinským lymfomem léčených přípravkem MabThera monoterapií/udržovací léčbou nebo v kombinaci s chemoterapií**

Třídy orgánových systémů dle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	bakteriální infekce, virové infekce, *bronchitida	seps, *pneumonie, *febrilní infekce, *herpes zoster, *infekce dechových cest, plísňové infekce, infekce neznámého původu, *akutní bronchitida, *sinusitida, hepatitida B ¹		závažné virové infekce ² , pneumonie vyvolaná <i>Pneumocystis jirovecii</i>	progresivní multifokální leukoencefalopatie	meningoencefalitida způsobená enteroviry ^{2,3}
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie, leukopenie, *febrilní neutropenie *trombocytopenie	anémie, *pancytopenie, *granulocytopenie	poruchy srážlivosti, přechodná aplastická anémie, hemolytická anémie, lymfadenopatie		přechodný vzestup hladin sérových IgM ⁴	pozdní neutropenie ⁴
Poruchy imunitního systému	reakce spojené s infuzí ⁵ , angioedém	hypersenzitivita		anafylaxe	syndrom rozpadu nádoru, syndrom z uvolnění cytokinů ⁵ , sérová nemoc	akutní reverzibilní trombocytopenie související s podáním infuze ⁵
Poruchy metabolismu a výživy		hyperglykémie, pokles hmotnosti, periferní edém, otok obličeje, vzestup LDH, hypokalcémie				
Psychiatrické poruchy			deprese, nervozita			
Poruchy nervového systému		parestézie, hypestézie, agitovanost, nespavost, vasodilatace, závrat, úzkost	porucha vnímání chuti		periferní neuropatie, paresa lícního nervu ⁶	kraniální neuropatie, jiné smyslové poruchy ⁶
Poruchy oka		poruchy slzení, konjunktivitida			závažná porucha zraku ⁶	
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus, bolest uší				porucha sluchu ⁶
Srdeční poruchy		*infarkt myokardu ^{5 a 7} , arytmie, *fibrilace síní, tachykardie, *srdeční porucha	*levostranné srdeční selhání, *supraventrikulární tachykardie, *komorová tachykardie, *angina pectoris, *ischemie myokardu, bradykardie	závažné kardiální poruchy ^{5 a 7}	srdeční selhání ^{5 a 7}	
Cévní poruchy		hypertenze, ortostatická hypotenze, hypotenze			vaskulitida (zejména kožní), leukocytoklastická vaskulitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		bronchospasmus ⁵ , dechové choroby, bolest na hrudi, dušnost, zhoršení kašle, rýma	astma, obliterující bronchiolitida, plicní poruchy, hypoxie	intersticiální plicní onemocnění ⁸	respirační selhání ⁵	plicní infiltrace
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení, průjem, bolesti břicha, dysfágie, stomatitida, zácpa, dyspepsie, nechutenství, podráždění hltanu	zduření břicha		gastrointestinální perforace ⁸	

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	svědění, vyrážka, +alopecie	kopřivka, pocení, noční poty, *kožní onemocnění			závažné bulózní kožní reakce, Stevensův- Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) ⁸	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		hypertonie, myalgie, bolesti kloubů, bolesti zad, bolesti krku, bolest				
Poruchy ledvin a močových cest					renální selhání ⁵	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka, zimnice, slabost, bolest hlavy	bolest nádoru, zrudnutí, únava, příznaky nachlazení, *únava, *třesavka, +multiorgánové selhání ⁵	bolest v místě infuze			
Vyšetření	pokles hladin IgG					
Pro každý příznak byla četnost stanovena na základě výskytu reakcí všech stupňů (lehké až závažné) s výjimkou příznaků označených "+", u kterých byla četnost stanovena na základě závažných reakcí (stupeň ≥ 3 dle obecných kritérií toxicity NCI). Jsou uvedeny pouze nejvyšší četnosti ve studiích. ¹ zahrnuje reaktivaci a primární infekce; frekvence je založena na R-FC režimu u relabující/refrakterní CLL ² viz též níže uvedený odstavec infekce ³ pozorováno po uvedení přípravku na trh ⁴ viz též níže uvedený odstavec hematologické nežádoucí reakce ⁵ viz též níže uvedený odstavec účinky spojené s podáním infuze. Vzácně byly hlášeny fatální případy ⁶ příznaky kraniální neuropatie. Objevily se v různou dobu nejvýše za několik měsíců po ukončení léčby přípravkem MabThera ⁷ pozorováno zejména u pacientů s předchozím kardiálním onemocněním a/nebo kardiotoxickou chemoterapií a byly většinou spjaté s účinky spojenými s podáním infuze ⁸ včetně fatálních případů						

Následující pojmy byly uváděny jako nežádoucí účinky v průběhu klinických studií, jejich četnost však byla ve skupinách pacientů s přípravkem MabThera podobná nebo nižší než v kontrolních skupinách: hematotoxicita, neutropenické infekce, infekce močových cest, poruchy čítí, horečka.

U více než 50 % pacientů v klinických studiích byly hlášeny příznaky, které byly suspektní jako účinky spojené s podáním infuze a byly zejména pozorovány v průběhu první infuze, obvykle v první hodině nebo v prvních dvou hodinách. Tyto příznaky byly většinou horečka, zimnice a ztuhlost. Mezi další příznaky patří zrudnutí, angioedém, bronchospasmus, zvracení, nauzea, kopřivka/vyrážka, únava, bolest hlavy, podráždění hltanu, rýma, svědění, bolest, tachykardie, hypertenze, hypotenze, dušnost, dyspepsie, slabost a známky syndromu rozpadu nádoru. Závažné reakce spojené s podáním infuze (například bronchospasmus, hypotenze) se vyskytly až u 12 % případů. Další reakce, které byly v několika případech hlášeny, byly infarkt myokardu, fibrilace síní, plicní edém a akutní reverzibilní trombocytopenie. S nižší nebo neznámou četností byly hlášeny exacerbace již existujících kardiálních onemocnění, jako jsou angina pectoris nebo městnavé srdeční selhání nebo závažné kardiální poruchy (srdeční selhání, infarkt myokardu, fibrilace síní), edém plic, multiorgánové selhání, syndrom rozpadu tumoru, syndrom uvolnění cytokinů, renální selhání a respirační selhání. Incidence příznaků spojených s podáním infuze se významně snížila u následných infuzí a je < 1 % pacientů při osmém cyklu léčby obsahující přípravek MabThera.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

I když přípravek MabThera způsobuje depleci B-lymfocytů u 70 % až 80 % pacientů, snížení sérových koncentrací imunoglobulinů se vyskytuje jen u malého počtu pacientů.

V randomizovaných studiích byly v ramenech obsahujících přípravek MabThera s vyšší četností hlášeny lokalizované infekce kandidou a herpes zoster. Závažné infekce byly hlášeny u asi 4 %

pacientů léčených přípravkem MabThera v monoterapii. V průběhu udržovací léčby přípravkem MabThera až po dobu dvou let byly pozorovány vyšší četnosti infekcí celkové, včetně infekcí stupně 3 a 4 ve srovnání s obdobím observace. Po dobu dvouletého léčebného období nebyla hlášena žádná kumulativní toxicita z hlediska infekce. Dále byly hlášeny při léčbě přípravkem MabThera jiné závažné virové infekce buď nové, reaktivované nebo exacerbované, z nichž některé byly fatální. Většina pacientů dostávala přípravek MabThera v kombinaci s chemoterapií nebo jako součást transplantace hematopoetických kmenových buněk. Příklady těchto závažných virových infekcí jsou infekce způsobené herpetickými viry (cytomegalovirem, virem varicella zoster a herpes simplex virem), JC virem (progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)), enterovirem (meningoencefalitida) a virem hepatitidy C (viz bod 4.4). V klinických studiích byly rovněž zaznamenány případy fatální PML, které se objevily po progresi onemocnění a jeho opakované léčbě. Byly hlášeny případy reaktive hepatitidy B, z nichž většina byla u pacientů, kteří dostávali přípravek MabThera v kombinaci s cytotoxickou chemoterapií. U pacientů s relabující/refrakterní CLL byla incidence infekce 3/4. stupně hepatitidy B (reaktivate a primární infekce) 2 % u R-FC oproti 0 % u FC. Byla pozorována progres Kaposiho sarkomu u pacientů vystavených přípravku MabThera, kteří již dříve trpěli Kaposiho sarkomem. Tyto případy se vyskytly u neschválených indikací a většina pacientů byla HIV pozitivní.

Hematologické nežádoucí účinky

V klinických studiích s monoterapií přípravkem MabThera podávaným po dobu 4 týdnů se u malého počtu pacientů vyskytly hematologické abnormality a byly většinou mírné a reverzibilní. Závažné (stupně 3/4) neutropenie byly hlášeny u 4,2 %, anémie u 1,1 % a trombocytopenie u 1,7 % pacientů. V průběhu udržovací léčby přípravkem MabThera po dobu až dvou let byly hlášeny leukopenie (5 % oproti 2 %, stupně 3/4) a neutropenie (10 % oproti 4 %, stupně 3/4) s vyšší incidencí oproti pouhému sledování. Incidence trombocytopenie byla nízká (< 1 %, stupně 3/4) a nelišila se mezi jednotlivými léčebnými rameny. V průběhu léčebného cyklu ve studiích s přípravkem MabThera v kombinaci s chemoterapií byly hlášeny leukopenie stupně 3/4 (R-CHOP 88 % oproti CHOP 79 %, R-FC 23 % oproti FC 12 %), neutropenie (R-CVP 24 % oproti CVP 14 %; R-CHOP 97 % oproti CHOP 88 %, R-FC 30 % oproti FC 19 % u doposud neléčené CLL), pancytopenie (R-FC 3 % oproti FC 1 % u doposud neléčené CLL) s obvykle vyšší četností v porovnání se samotnou chemoterapií. Vyšší incidence neutropenie u pacientů léčených přípravkem MabThera a chemoterapií však nebyla spojena s vyšší incidencí infekcí a infestací v porovnání s pacienty léčenými samotnou chemoterapií. Studie u dosud neléčené a relabující/refrakterní CLL ukázaly, že až u 25 % pacientů léčených s R-FC byla neutropenie po léčbě přípravkem MabThera plus FC prolongovaná (definováno jako počet neutrofilů zůstávajících pod hodnotou $1 \times 10^9/l$ mezi dnem 24 a 42 po poslední dávce) nebo se projevila opožděně (definováno jako počet neutrofilů pod hodnotou $1 \times 10^9/l$ později než 42 dnů po poslední dávce u pacientů, u kterých se dříve prolongovaná neutropenie neprojevila nebo u těch, u kterých došlo ke znovuobjevení před dnem 42). Nebyly hlášeny žádné rozdíly v incidenci anémie. Některé případy pozdní neutropenie se objevily více než 4 týdny po poslední infuzi přípravku MabThera. Ve studii u pacientů s CLL ve stádiu C podle Bineta, kterým byl přípravek podáván jako lék první linie léčby, bylo zaznamenáno více nežádoucích účinků ve skupině R-FC v porovnání se skupinou FC (R-FC 83 % vs. FC 71 %). Ve studii s relabující/refrakterní CLL byla trombocytopenie stupně 3/4 zaznamenána u 11 % pacientů v R-FC skupině v porovnání s 9 % pacientů v FC skupině.

Ve studiích s přípravkem MabThera u pacientů s Waldenstromovou makroglobulinémií byly pozorovány přechodné vzestupy hladin sérových IgM po zahájení léčby, které mohou být spojeny s hyperviskozitou a souvisejícími příznaky. Přechodný vzestup IgM se většinou vrátil minimálně k hladině při zahájení v rozmezí 4 měsíců.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

V průběhu klinických studií s monoterapií přípravkem MabThera byly hlášeny kardiovaskulární příhody u 18,8 % pacientů, přičemž nejčastěji hlášenými událostmi byly hypotenze a hypertenze. V průběhu infuze byly hlášeny případy arytmie stupně 3 nebo 4 (včetně ventrikulární a supraventrikulární tachykardie). V průběhu udržovací léčby byla incidence kardiálních onemocnění stupně 3/4 srovnatelná u pacientů léčených přípravkem MabThera a u pacientů pouze sledovaných. Jako závažné nežádoucí účinky (včetně fibrilace síní, infarktu myokardu, levostranného komorového selhání a myokardiální ischemie) byly hlášeny kardiální příhody u 3 % pacientů léčených přípravkem

MabThera ve srovnání s < 1 % u sledování. Ve studiích hodnotících přípravek MabThera v kombinaci s chemoterapií byla incidence kardiálních arytmií stupně 3 a 4, především supraventrikulárních arytmií jako je tachykardie a síňový flutter/fibrilace vyšší ve skupině R-CHOP (14 pacientů, 6,9 %) ve srovnání se skupinou CHOP (3 pacienti, 1,5 %). Všechny tyto arytmie se buď vyskytly v souvislosti s infuzí přípravku MabThera, nebo souvisely s predisponujícími podmínkami, jako byly horečka, infekce, akutní infarkt myokardu nebo již existujících respiračních a kardiovaskulárních onemocnění. Nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi skupinami R-CHOP a CHOP v incidenci jiných kardiálních událostí stupně 3 a 4 včetně srdečního selhání, infarktu myokardu a manifestace onemocnění koronárních tepen. U CLL byl celkový výskyt srdečních chorob stupně 3 nebo 4 nízký jak ve studii s první linií léčby (4 % R-FC, 3 % FC), tak ve studii s relabující/refrakterní CLL (R-FC 4 %, FC 4 %).

Respirační systém

Byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění, některé s fatálním zakončením.

Neurologické poruchy

V průběhu léčebného období (indukční fáze léčby zahrnující R-CHOP pro maximálně 8 cyklů), čtyři pacienti (2 %) léčení ve skupině R-CHOP všichni s kardiovaskulárními rizikovými faktory, prodělali během prvního léčebného cyklu tromboembolickou cerebrovaskulární příhodu. Ve výskytu dalších tromboembolických příhod nebyl mezi skupinami žádný rozdíl. Naopak, tři pacienti (1,5 %) v rameni CHOP měli cerebrovaskulární příhodu, u všech se objevila v období následného pozorování. U CLL byl celkový výskyt poruch nervového systému stupně 3 nebo 4 nízký jak ve studii s první linií léčby (4 % R-FC, 4 % FC), tak ve studii s relabující/refrakterní CLL (R-FC 3 %, FC 3 %).

Byly hlášeny případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)/syndromu reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS). Znamky a příznaky zahrnovaly zrakové poruchy, bolest hlavy, křeče a psychické poruchy, s nebo bez průvodní hypertenze. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrzení zobrazovacím vyšetřením mozku. U hlášených případů byly zaznamenány rizikové faktory PRES/RPLS, které zahrnují průvodní onemocnění pacienta, hypertenzi, imunosupresivní léčbu a/nebo chemoterapii.

Gastrointestinální onemocnění

Gastrointestinální perforace v některých případech vedoucí k úmrtí byly pozorovány u pacientů, kteří dostávali přípravek MabThera v léčbě nehodgkinského lymfomu. Ve většině těchto případů byla MabThera podávána s chemoterapií.

Hladiny IgG

V klinických studiích hodnotících udržovací léčbu přípravkem MabThera u relabujícího/refrakterního folikulárního lymfomu byly po indukční léčbě střední hladiny IgG pod dolní hranicí normy (LLN) (< 7 g/l) v rameni s pouhým sledováním i v rameni s přípravkem MabThera. V rameni se sledováním došlo následně k vzestupu střední hladiny IgG nad LLN, ale v rameni s přípravkem MabThera zůstaly nezměněny. Podíl pacientů se střední hladinou IgG pod LLN byl v rameni s přípravkem MabThera přibližně 60 % po celou dobu 2letého léčebného období, zatímco v rameni se sledováním tento podíl poklesl (36 % po 2 letech).

Nízký počet spontánních a v literatuře popsanych případů hypogamaglobulinemie byl pozorován u pediatrických pacientů léčených přípravkem MabThera, v některých případech závažných a vyžadujících dlouhodobou substituční terapii imunoglobuliny. Následky dlouhodobé deplece B-buněk u pediatrických pacientů nejsou známy.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácně byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevensův-Johnsonův syndrom, některé končící úmrtím.

Vybrané skupiny pacientů - Monoterapie přípravkem MabThera

Starší pacienti (nad 65 let):

Incidence nežádoucích účinků všech stupňů a stupně 3/4 byla obdobná ve skupině starších v porovnání s mladšími pacienty (do 65 let).

Pacienti s objemným (bulky) onemocněním

U pacientů s objemným onemocněním byla zjištěna vyšší incidence nežádoucích účinků stupně 3/4 ve srovnání s pacienty bez rozsáhlého nádorového postižení (25,6 % versus 15,4 %). Incidence jakéhokoli stupně nežádoucích účinků byla mezi oběma skupinami obdobná.

Opakovaná léčba

Procento pacientů hlásících nežádoucí účinky po opětovném zahájení léčby dalšími cykly přípravku MabThera bylo podobné jako procento pacientů uvádějící nežádoucí účinky po prvním podání přípravku (jakýkoliv stupeň a stupeň 3/4 nežádoucích účinků).

Vybrané skupiny pacientů - kombinovaná terapie přípravkem MabThera

Starší pacienti (nad 65 let)

Incidence 3/4. stupně nežádoucích účinků týkajících se krve a lymfatického systému byla u starších pacientů vyšší v porovnání s mladšími pacienty (do 65 let) s dříve neléčenou nebo relabující/refrakterní CLL.

Zkušenosti u pediatrických pacientů s DLBCL/BL/BAL/BLL

Shrnutí bezpečnostního profilu

Byla provedena multicentrická otevřená randomizovaná studie chemoterapie v režimu LMB („lymphome malin de Burkitt“) s přípravkem MabThera nebo bez něj u pediatrických pacientů (ve věku od 6 měsíců do 18 let) s dosud neléčeným pokročilým CD20 pozitivním DLBCL/BL/BAL/BLL.

Celkem 309 pediatrických pacientů dostávalo přípravek MabThera a bylo zařazeno do populace pro bezpečnostní analýzu. Pediatričtí pacienti randomizovaní do ramene s chemoterapií LMB a přípravkem MabThera nebo zařazení do jednoramenné části studie dostali přípravek MabThera v dávce 375 mg/m² plochy povrchu těla formou celkem šesti intravenózních infuzí (po dvou v každém ze dvou indukčních cyklů a po jedné v každém ze dvou konsolidačních cyklů chemoterapie v režimu LMB).

Bezpečnostní profil přípravku MabThera u pediatrických pacientů (ve věku od 6 měsíců do 18 let) s dosud neléčeným pokročilým CD20 pozitivním DLBCL/BL/BAL/BLL obecně odpovídal z hlediska typu, povahy a závažnosti známému bezpečnostnímu profilu u dospělých pacientů s NHL a CLL. Přidání přípravku MabThera k chemoterapii vyústilo ve zvýšené riziko některých příhod včetně infekcí (včetně seps) ve srovnání se samotnou chemoterapií.

Zkušenosti u revmatoidní artritidy

Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku MabThera u revmatoidní artritidy je založen na údajích od pacientů zařazených do klinických studií a na údajích ze sledování přípravku po uvedení na trh.

Bezpečnostní profil přípravku MabThera u pacientů s těžkou revmatoidní artritidou (RA) je shrnutý v bodech níže. V klinických studiích podstoupilo více než 3100 pacientů nejméně jeden léčebný cyklus a bylo sledováno po dobu v rozsahu 6 měsíců až více než 5 let; přibližně 2400 pacientů podstoupilo dva nebo více cyklů léčby, z nichž přes 1000 pacientů podstoupilo více než 5 cyklů léčby. Informace o bezpečnosti shromážděné z údajů po uvedení přípravku na trh odrážejí očekávaný profil nežádoucích účinků, jak byl pozorován v klinických studiích s přípravkem MabThera (viz bod 4.4).

Pacientům bylo podáno 2 x 1000 mg přípravku MabThera v odstupu dvou týdnů a dále methotrexát (10 - 25 mg/týden). Infuze přípravku MabThera byly podávány po nitrožilní infuzi 100 mg metylprednisolonu; pacientům byl prednison podáván také perorálně po dobu 15 dní.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou shrnuty v tabulce 4. Četnosti jsou uvedeny jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky, které byly zjištěny pouze po uvedení přípravku na trh a u nichž nelze určit četnost, jsou uvedeny jako „není známo“, viz poznámky pod čarou.

Nejčastějším nežádoucím účinkem, který byl považován za účinek související s podáním přípravku MabThera, byly reakce související s infuzí. Celková incidence IRR v klinických studiích byla 23 % po první infuzi a klesala s dalšími infuzemi. Závažné IRR byly méně časté (0,5 % pacientů) a byly pozorovány převážně v průběhu úvodního cyklu léčby. Kromě nežádoucích reakcí zaznamenaných v klinických studiích s přípravkem MabThera při RA, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.4) a reakce podobné sérové nemoci.

Tabulka 4 **Souhrn nežádoucích účinků, které byly hlášeny u pacientů s revmatoidní artritidou léčených přípravkem MabThera v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh**

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	infekce horních cest dýchacích, močové infekce	bronchitida, sinusitida, gastroenteritida, tinea pedis			progresivní multifokální leukoencefalopatie, reaktive viru hepatitidy B	závažná virová infekce ^{1,2} , meningoencefalitida způsobená enteroviry ²
Poruchy krve a lymfatického systému		neutropenie ³		pozdní neutropenie ⁴	reakce podobná sérové nemoci	
Poruchy imunitního systému	⁵ reakce související s infuzí (hypertenze, nauzea, vyrážka, pyrexie, pruritus, kopřivka, podráždění hrdla, návaly horka, hypotenze, rýma, ztuhlost, tachykardie, únava, orofaryngeální bolest, periferní otok, erytém)		⁵ reakce související s infuzí (generalizovaný otok, bronchospasmus, dušnost, otok laryngu, angioneurotický edém, generalizovaný pruritus, anafylaxe, anafylaktoidní reakce)			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace						
Poruchy metabolismu a výživy		hypercholesterolémie				
Psychiatrické poruchy		deprese, úzkost				
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	parestézie migréna, závrať, ischias				
Srdeční poruchy				angina pectoris, fibrilace síní,	flutter síní	

				srdeční selhání, infarkt myokardu		
Gastrointestinální poruchy		dyspepsie, průjem, gastroezofageální reflux, ulcerace v ústech, bolest v epigastriu				
Poruchy kůže a podkožní tkáně		alopecie			toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), Stevensův-Johnsonův syndrom ⁷	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolesti kloubů/ muskulo- skeletální bolest, artróza, bursitida				
Vyšetření	snížení IgM hladin ⁶	snížení IgG hladin ⁶				

¹ Viz také bod infekce níže.

² Pozorováno po uvedení přípravku na trh.

³ Kategorie četnosti odvozeny z laboratorních hodnot shromážděných z běžných laboratorních měření v klinických studiích.

⁴ Kategorie četnosti odvozeny z údajů po uvedení přípravku na trh.

⁵ Reakce, které se objeví do 24 hodin po infuzi. Viz též reakce související s infuzí uvedené níže. Reakce související s infuzí mohou být následkem hypersenzitivity a/nebo mechanismu účinku.

⁶ Včetně pozorování shromážděných z běžných laboratorních měření.

⁷ Včetně případů končících úmrtím.

Opakované léčebné cykly

Aplikace opakovaných léčebných cyklů je spojena s podobným profilem nežádoucích účinků, jaké byly pozorovány po první expozici. Četnost všech nežádoucích účinků, které následovaly po první expozici přípravku MabThera, byla vyšší v průběhu prvních 6 měsíců a poté klesala. Toto je z větší části přičítáno reakcím souvisejícím s infuzí (které jsou nejčastější v průběhu prvního cyklu léčby), zhoršení RA a infekcím. Všechny tyto reakce byly nejčastější právě v průběhu prvních 6 měsíců léčby.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které následovaly po podání přípravku MabThera v klinických studiích, byly reakce související s infuzí (IRR) (viz tabulka 4). Mezi 3189 pacienty léčenými přípravkem MabThera prodělalo 1135 (36 %) pacientů nejméně jednu IRR, přičemž 733/3189 (23 %) pacientů prodělalo IRR po první infuzi při první expozici přípravku MabThera. Incidence IRR klesala u všech následujících infuzí. V klinických studiích prodělalo těžkou IRR méně než 1 % pacientů (174/3189). V souvislosti s IRR nebyly v klinických studiích zaznamenány žádné CTC (obecná kritéria toxicity, common toxicity criteria) stupně 4 ani úmrtí. Procento příhod CTC stupně 3 a procento IRR, které vedlo k ukončení léčby, klesalo v průběhu následujících cyklů a od 3. cyklu byly tyto příhody vzácné. Premedikace intravenózními glukokortikoidy významně snížila incidenci a závažnost IRR (viz body 4.2 a 4.4). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, které končily úmrtím.

Ve studii zaměřené na vyhodnocení bezpečnosti zrychlené infuze přípravku MabThera u pacientů s revmatoidní artritidou bylo pacientům se středně těžkou až závažnou aktivní RA, u kterých se nevyskytly závažné reakce související s infuzí v průběhu nebo do 24 h od jejich první infuze, umožněno přijímat 2hodinovou infuzi přípravku MabThera intravenózně. Pacienti s anamnézou závažné reakce na infuzi biologickou léčbou RA nesměli být zařazeni. Počet případů, typy a závažnost reakcí souvisejících s infuzí jsou v souladu s dříve pozorovanými údaji. Nebyly pozorovány žádné závažné reakce související s infuzí.

Infekce

U pacientů léčených přípravkem MabThera byla celková četnost výskytu infekcí hlášených z klinických studií přibližně 94 na 100 pacientoroků. Většinou se jednalo o mírné a středně těžké infekce horních dýchacích cest a infekce močových cest. Incidence těžkých infekcí, nebo infekcí, které vyžadovaly i.v. podání antibiotik, byla přibližně 4 na 100 pacientoroků. Během opakovaných cyklů léčby přípravkem MabThera nedocházelo k žádnému významnému zvýšení četností těžkých infekcí. V průběhu klinických studií byly zaznamenány infekce dolních cest dýchacích (včetně pneumonie), které měly podobnou incidenci v rameni s léčbou přípravkem MabThera ve srovnání s ramenem kontrolním.

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s RA léčených rituximabem hlášeny závažné virové infekce.

Po podávání přípravku MabThera k léčbě autoimunitních onemocnění byly zaznamenány případy progresivní multifokální leukoencefalopatie s fatálním zakončením. Autoimunitní onemocnění zahrnovala revmatoidní artritidu a další nespecifikovaná autoimunitní onemocnění, včetně systémového lupus erytematodes (SLE) a vaskulitidy.

U pacientů s ne Hodgkinskými lymfomy, kteří jsou léčeni přípravkem MabThera v kombinaci s cytotoxickou chemoterapií, byly hlášeny případy reaktivace viru hepatitidy B (viz Ne Hodgkinské lymfomy).

Případ reaktivace infekce virem hepatitidy B byl také velmi vzácně hlášen u pacientů s RA léčených přípravkem MabThera (viz bod 4.4).

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

U pacientů léčených přípravkem MabThera byly těžké kardiální účinky zaznamenány s četností 1,3 na 100 pacientoroků ve srovnání s 1,3 na 100 pacientoroků ve skupině pacientů dostávajících placebo. Procento pacientů, kteří prodělali srdeční nežádoucí účinky (všechny nebo těžké) se v průběhu opakovaných cyklů léčby nezvyšovalo.

Neurologické příhody

Byly hlášeny případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome)/syndromu reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS - reversible posterior leukoencephalopathy). Známky a příznaky zahrnovaly zrakové poruchy, bolesti hlavy, záchvaty a poruchy vědomí, s přítomností nebo bez přítomnosti hypertenze. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrzení zobrazovací vyšetřovací metodou mozku. U nahlášených případů byly zjištěny rizikové faktory PRES/RPLS, mezi které patří základní onemocnění pacienta, hypertenze, imunosupresivní léčba a/nebo chemoterapie.

Neutropenie

Výskyt příhod neutropenie byl pozorován při léčbě přípravkem MabThera, z nichž většina byla přechodná a mírné nebo střední závažnosti. Neutropenie se může objevit několik měsíců po podání přípravku MabThera (viz bod 4.4).

V placebem kontrolovaných obdobích klinických studií se u 0,94 % (13/1382) pacientů léčených přípravkem MabThera a u 0,27 % (2/731) pacientů s placebem rozvinula závažná neutropenie.

Neutropenické příhody, včetně závažného pozdějšího nástupu a přetrvávající neutropenie, byly vzácně hlášeny po uvedení přípravku na trh, některé z nich byly spojeny s infekcemi končícími úmrtím.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácně byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevensův-Johnsonův syndrom, některé končící úmrtím.

Laboratorní odchylky

Hypogamaglobulinemie (IgG nebo IgM pod dolní hranici normy) byla pozorována u pacientů s RA léčených přípravkem MabThera. Po rozvoji nízkých IgG nebo IgM nebyla míra celkových infekcí nebo závažných infekcí zvýšena (viz bod 4.4).

Nízký počet spontánních a v literatuře popsanych případů hypogamaglobulinemie byl pozorován u pediatrických pacientů léčených přípravkem MabThera, v některých případech závažných a vyžadujících dlouhodobou substituční terapii imunoglobuliny. Následky dlouhodobé deplece B-buněk u pediatrických pacientů nejsou známy.

Zkušenosti s granulomatózou s polyangiitidou (GPA) a mikroskopickou polyangiitidou (MPA)

Celkový bezpečnostní profil přípravku MabThera je u dospělých a pediatrických pacientů s GPA/MPA založen na údajích pacientů ze 3 klinických studií a po uvedení přípravku na trh.

Indukce remise u dospělých (studie 1 GPA/MPA)

Ve studii 1 GPA/MPA bylo 99 dospělých pacientů léčeno za účelem indukce remise GPA a MPA přípravkem MabThera (375 mg/m², jednou týdně po dobu 4 týdnů) a glukokortikoidy (viz bod 5.1).

Nežádoucí účinky ze studie 1 GPA/MPA uvedené v tabulce 5 ve skupině četnosti „časté“ nebo „velmi časté“ byly všechny nežádoucí účinky, které se objevily s incidencí $\geq 5\%$ ve skupině léčené přípravkem MabThera a s vyšší četností než ve srovnávací skupině.

Nežádoucí účinky, které byly zjištěny pouze po uvedení přípravku na trh a u nichž nelze určit četnost, jsou uvedeny jako „není známo“, viz poznámky pod čarou.

Tabulka 5 Nežádoucí účinky, které se v 6 měsících vyskytly u $\geq 5\%$ dospělých pacientů léčených přípravkem MabThera ve studii 1 GPA/MPA (Rituximab n = 99), a to s vyšší četností než u srovnávací skupiny nebo se vyskytly po uvedení přípravku na trh

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Není známo
Infekce a infestace		infekce močových cest, bronchitida, herpes zoster, nazofaryngitida	závažná virová infekce ^{1,2} , meningoencefalitida způsobená enteroviry ¹
Poruchy krve a lymfatického systému		trombocytopenie	
Poruchy imunitního systému		syndrom uvolňování cytokinů	
Poruchy metabolismu a výživy		hyperkalemie	
Psychiatrické poruchy	insomnie		
Poruchy nervového systému	závrat', tremor		
Cévní poruchy	hypertenze	návaly horka	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	kašel, dušnost, epistaxe	nazální kongesce	
Gastrointestinální poruchy	průjem	dyspepsie, zácpa	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		akné	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	svalové spasmy, artralgie, bolest zad	svalová slabost, muskuloskeletální bolest, bolest končetin	

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	periferní edém		
Vyšetření		pokles hemoglobinu	
¹ Pozorovaná po uvedení přípravku na trh. ² Viz také bod infekce níže.			

Udržovací léčba dospělých (studie 2 GPA/MPA)

Ve studii 2 GPA/MPA bylo celkem 57 dospělých pacientů s těžkou, aktivní GPA a MPA léčeno přípravkem MabThera k udržení remise (viz bod 5.1).

Tabulka 6 Nežádoucí účinky, které se vyskytly u ≥ 5 % dospělých pacientů léčených přípravkem MabThera ve studii 2 GPA/MPA (Rituximab n = 57), a to s vyšší četností než u srovnávací skupiny nebo se vyskytly po uvedení přípravku na trh

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Velmi časté	Časté	Není známo
Infekce a infestace	bronchitida	rýma	závažná virová infekce ^{1,2} , meningoencefalitida způsobená enteroviry ¹
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dušnost	
Gastrointestinální poruchy		průjem	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		horečka, onemocnění podobné chřipce, periferní edém	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	reakce související s infuzí ³		
¹ Pozorovaná po uvedení přípravku na trh. ² Viz také bod infekce níže. ³ Údaje o reakcích souvisejících s infuzí jsou uvedeny v části popisující vybrané nežádoucí účinky.			

Celkový bezpečnostní profil odpovídal dobře zavedenému bezpečnostnímu profilu přípravku MabThera v registrovaných autoimunitních indikacích včetně GPA/MPA. Nežádoucí příhody vedoucí k ukončení léčby se vyskytly celkem u 4 % pacientů v ramenu s přípravkem MabThera. Nežádoucí příhody v ramenu s přípravkem MabThera byly většinou mírně nebo středně závažné. U žádného pacienta v ramenu s přípravkem MabThera nedošlo ke smrtelné nežádoucí příhodě.

Nejčastějšími hlášenými příhodami považovanými za nežádoucí účinky byly reakce související s infuzí a infekce.

Dlouhodobé sledování (studie 3 GPA/MPA)

V dlouhodobé observační studii bezpečnosti bylo 97 pacientů s GPA/MPA léčeno přípravkem MabThera (v průměru 8 infuzí [rozmezí od 1 do 28]) až po dobu 4 let na základě standardní praxe a úsudku lékaře. Celkový bezpečnostní profil odpovídal dobře zavedenému bezpečnostnímu profilu přípravku MabThera v indikacích RA a GPA/MPA a nebyly hlášeny žádné nové nežádoucí účinky.

Pediatrická populace

Byla provedena otevřená studie s jedním ramenem s 25 pediatrickými pacienty s těžkou, aktivní GPA nebo MPA. Celkové studijní období zahrnovalo 6měsíční fázi indukce remise s nejméně 18měsíčním následným sledováním až do celkem 4,5 let. Během fáze následného sledování byl přípravek MabThera podáván podle úsudku zkoušejícího lékaře (dodatečnou léčbu přípravkem MabThera absolvovalo 17 z 25 pacientů). Byla povolena souběžná léčba jiným imunosupresivním přípravkem (viz bod 5.1).

Za nežádoucí účinky byly považovány nežádoucí příhody s incidencí ≥ 10 %. Patřily k nim: infekce (17 [68 %] pacientů ve fázi indukce remise; 23 [92 %] pacientů v celkovém studijním období), reakce na infuzi (15 [60 %] pacientů ve fázi indukce remise; 17 [68 %] pacientů v celkovém studijním období) a nauzea (4 [16 %] pacientů ve fázi indukce remise; 5 [20 %] pacientů v celkovém studijním období).

Bezpečnostní profil přípravku MabThera byl během celkového studijního období konzistentní s profilem hlášeným během fáze indukce remise.

Bezpečnostní profil přípravku MabThera u pediatrických pacientů s GPA nebo MPA odpovídal typem, povahou a závažností známému bezpečnostnímu profilu u dospělých pacientů ve schválených autoimunitních indikacích včetně GPA nebo MPA u dospělých.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

Ve studii 1 GPA/MPA (studie indukce remise u dospělých pacientů) byly reakce související s infuzí definovány jako jakýkoli nežádoucí účinek, který se objevil v průběhu 24 hodin po podání infuze a který byl zkoušejícím považován za nežádoucí účinek související s infuzí u populace hodnocené z důvodu bezpečnosti. Přípravkem MabThera bylo léčeno 99 pacientů a 12 (12 %) z nich zaznamenalo alespoň jeden nežádoucí účinek související s infuzí. Všechny nežádoucí účinky související s infuzí byly stupně 1 nebo 2 podle CTC. Nejčastější nežádoucí účinky související s infuzí zahrnovaly syndrom uvolňování cytokinů, návaly horka, podráždění v krku a tremor. Přípravek MabThera byl podáván v kombinaci s intravenózními glukokortikoidy, které mohou incidenci a závažnost těchto nežádoucích účinků snižovat.

Ve studii 2 GPA/MPA (studie udržovací léčby dospělých pacientů) se u 7 z 57 (12 %) pacientů v ramenu s přípravkem MabThera vyskytla nejméně jedna reakce související s infuzí. Incidence příznaků reakce související s infuzí byla nejvyšší během první infuze nebo po ní (9 %) a s následnými infuzemi klesala (< 4 %). Veškeré příznaky reakce na infuzi byly mírně nebo středně závažné a většina z nich patřila do tříd systémových orgánů „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“ a „Poruchy kůže a podkožní tkáně“.

V klinickém hodnocení pediatrických pacientů s GPA nebo MPA se hlášené reakce na infuzi vyskytly převážně při první infuzi (8 [32 %] pacientů) a s dalšími infuzemi přípravku MabThera se jejich četnost snižovala (20 % při druhé infuzi, 12 % při třetí infuzi a 8 % při čtvrté infuzi). Nejčastějšími příznaky reakce na infuzi hlášenými během fáze indukce remise byly: bolest hlavy, vyrážka, rýma a horečka (8 % každý z příznaků). Zjištěné příznaky reakce na infuzi se podobaly příznakům známým u dospělých pacientů s GPA nebo MPA léčených přípravkem MabThera. Většina reakcí na infuzi byla stupně 1 a stupně 2, dvě reakce na infuze byly nezávažné reakce stupně 3 a nebyly hlášeny žádné reakce na infuzi stupně 4 ani 5. U jednoho pacienta byla hlášena jedna závažná reakce na infuzi stupně 2 (generalizovaný edém, který odezněl s léčbou) (viz bod 4.4).

Infekce

Ve studii 1 GPA/MPA byl celkový výskyt infekce přibližně 237 na 100 pacientoroků (95% interval spolehlivosti 197 - 285) u šestiměsíčního primárního cílového parametru. Infekce byly převážně mírné až středně závažné a byly zastoupeny většinou infekcemi horních cest dýchacích, herpes zoster a infekcemi močových cest. Výskyt závažných infekcí byl přibližně 25 na 100 pacientoroků. Nejčastěji hlášenou závažnou infekcí ve skupině léčené přípravkem MabThera byla pneumonie s četností 4 %.

Ve studii 2 GPA/MPA se u 30 z 57 (53 %) pacientů v ramenu s přípravkem MabThera vyskytly infekce. Incidence infekcí všech stupňů byla u obou ramen podobná. Infekce byly většinou mírné až středně závažné. Nejčastějšími infekcemi v ramenu s přípravkem MabThera byly infekce horních cest dýchacích, gastroenteritida, infekce močových cest a herpes zoster. Incidence závažných infekcí byla u obou ramen podobná (přibližně 12 %). Nejčastější závažnou infekcí ve skupině s přípravkem MabThera byla mírná nebo středně těžká bronchitida.

V klinickém hodnocení u pediatrických pacientů s těžkou, aktivní GPA a MPA bylo 91 % hlášených infekcí nezávažných a 90 % bylo mírných až středně těžkých.

Nejčastějšími infekcemi v celkové studijní fázi byly: infekce horních cest dýchacích (48 %), chřipka (24 %), konjunktivitida (20 %), nasofaryngitida (20 %), infekce dolních cest dýchacích (16 %), sinusitida (16 %), virové infekce horních cest dýchacích (16 %), ušní infekce (12 %), gastroenteritida (12 %), faryngitida (12 %), infekce močových cest (12 %). U 7 (28 %) pacientů byly hlášeny závažné infekce, ke kterým patřily: chřipka (2 [8 %] pacienti) a infekce dolních cest dýchacích (2 [8 %] pacienti) jako nejčastěji hlášené příhody.

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s GPA/MPA léčených rituximabem hlášeny závažné virové infekce.

Malignity

Ve studii 1 GPA/MPA byla incidence malignit u pacientů léčených přípravkem MabThera v klinické studii s GPA a MPA 2,00 na 100 pacientoroků při běžném uzavření dat ze studie (kdy poslední pacient dokončil období následného sledování). Na základě poměrů standardizované incidence se zdá incidence maligních onemocnění podobná incidenci, která byla dříve zaznamenána u pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou.

V pediatrickém klinickém hodnocení s následným obdobím až 54 měsíců nebyly hlášeny žádné malignity.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

Ve studii 1 GPA/MPA se kardiální příhody vyskytovaly s četností přibližně 273 na 100 pacientoroků (95% interval spolehlivosti 149 - 470) u šestiměsíčního primárního cílového parametru. Výskyt závažných kardiálních příhod byl 2,1 na 100 pacientoroků (95% interval spolehlivosti 3 - 15). Nejčastěji hlášenými příhodami byly tachykardie (4 %) a fibrilace síní (3 %) (viz bod 4.4).

Neurologické příhody

Byly hlášeny případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome)/syndromu reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS - reversible posterior leukoencephalopathy). Znamky a příznaky zahrnovaly zrakové poruchy, bolesti hlavy, záchvaty a poruchy vědomí, s přítomností nebo bez přítomnosti hypertenze. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrzení zobrazovací vyšetřovací metodou mozku. U nahlášených případů byly zjištěny rizikové faktory PRES/RPLS, mezi které patří základní onemocnění pacienta, hypertenze, imunosupresivní léčba a/nebo chemoterapie.

Reaktivace hepatitidy B

Po uvedení přípravku na trh byl u pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou léčených přípravkem MabThera hlášen malý počet případů reaktivace hepatitidy B, z nichž některé končily úmrtím.

Hypogamaglobulinemie

U dospělých i pediatrických pacientů s GPA a MPA, kteří byli léčeni přípravkem MabThera, byla pozorována hypogamaglobulinemie (IgA, IgG nebo IgM pod dolní hranicí normálních hodnot).

Ve studii 1 GPA/MPA mělo ve skupině léčené přípravkem MabThera v 6. měsíci 27 %, 58 % resp. 51 % pacientů s původně normálními hladinami imunoglobulinů nízké hladiny IgA, IgG resp. IgM ve srovnání s 25 %, 50 % resp. 46 % pacientů ve skupině s cyklofosfamidem. Celkový výskyt infekcí nebo závažných infekcí u pacientů s nízkou hladinou IgA, IgG nebo IgM nebyl zvýšen.

Ve studii 2 GPA/MPA nebyly během klinického hodnocení zjištěny žádné klinicky významné rozdíly mezi oběma léčebnými rameny ani pokles hladin celkového imunoglobulinu, IgG, IgM nebo IgA.

Během celkového studijního období pediatrického klinického hodnocení byla u 3/25 (12 %) pacientů hlášena hypogamaglobulinemie, 18 (72 %) pacientů mělo delší dobu (definovanou jako Ig hladiny nižší než dolní hranice normálních hodnot po dobu alespoň 4 měsíců) nízké hladiny IgG (z toho 15 pacientů mělo zároveň delší dobu nízké hladiny IgM).

Tři pacienti byli léčeni intravenózními imunoglobuliny (IVIG). Na základě omezených údajů nemohou být vyvozeny žádné spolehlivé závěry, zda u těchto pacientů dlouhodobě nízké hladiny IgG a IgM vedly ke zvýšenému riziku závažné infekce. Následky dlouhodobé deplece B-buněk u pediatrických pacientů nejsou známy.

Neutropenie

Ve studii 1 GPA/MPA se u 24 % pacientů ve skupině léčené přípravkem MabThera (jeden cyklus) a 23 % pacientů ve skupině s cyklofosfamidem objevila neutropenie stupně 3 nebo vyšší dle CTC. Neutropenie nebyla spojena s pozorovaným zvýšením závažných infekcí u pacientů léčených přípravkem MabThera.

Ve studii 2 GPA/MPA byla incidence neutropenie všech stupňů 0 % u pacientů léčených přípravkem MabThera vs. 5 % u pacientů léčených azathioprinem.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácně byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevensův-Johnsonův syndrom, některé končící úmrtím.

Zkušenost s léčbou pemfigus vulgaris (PV)

Celkový bezpečnostní profil přípravku MabThera je u pemfigus vulgaris založen na údajích pacientů ze 2 klinických studií a po uvedení přípravku na trh.

Shrnutí bezpečnostního profilu ve studii 1 PV (ML22196) a ve studii 2 PV (WA29330)

Bezpečnostní profil přípravku MabThera v kombinaci s krátkodobými, nízkodávkovanými glukokortikoidy v léčbě pacientů s pemfigus vulgaris hodnotila randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická, otevřená studie fáze 3 u pacientů s pemfigem, která zahrnovala 38 pacientů s pemfigus vulgaris (PV) randomizovaných do skupiny s přípravkem MabThera (studie 1 PV). Pacienti randomizovaní do skupiny s přípravkem MabThera dostali úvodní intravenózní infuzi 1 000 mg v den 1 a druhou intravenózní infuzi 1 000 mg v den 15. Ve 12. a 18. měsíci byly podány udržovací intravenózní infuze 500 mg. Při relapsu mohli pacienti dostat intravenózní infuzi 1 000 mg (viz bod 5.1).

Ve studii 2 PV, randomizované, dvojitě zaslepené, dvojitě matoucí, multicentrické studii s aktivním komparátorem hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku MabThera ve srovnání s mykofenolát mofetilem (MMF) u pacientů se středně těžkým až těžkým PV vyžadujícím perorální kortikosteroidy, užívalo 67 pacientů s PV přípravek MabThera (počáteční dávka 1 000 mg podaná intravenózně v den 1 a druhá dávka 1 000 mg podaná intravenózně v den 15 s opakováním v týdnu 24 a 26) po dobu až 52 týdnů (viz bod 5.1).

Bezpečnostní profil přípravku MabThera v indikaci PV byl konzistentní se zavedeným bezpečnostním profilem v jiných schválených autoimunitních indikacích.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce pro studie 1 a 2 PV nebo po uvedení přípravku na trh

Nežádoucí účinky ze studií 1 a 2 PV ve skupině četnosti „časté“ nebo „velmi časté“ jsou uvedené v tabulce 7. Ve studii 1 PV byly nežádoucí účinky definovány jako nežádoucí příhody, které se vyskytly s četností ≥ 5 % u pacientů s PV léčených přípravkem MabThera, s absolutním rozdílem ≥ 2 % v incidenci mezi skupinou s přípravkem MabThera a skupinou se standardní dávkou prednisonu do 24. měsíce. Ve studii 1 žádní pacienti neukončili léčbu kvůli nežádoucím účinkům. Ve studii 2 PV byly nežádoucí účinky definovány jako nežádoucí příhody, které se vyskytly s četností ≥ 5 % u pacientů s PV v ramenu s přípravkem MabThera a byly vyhodnoceny jako související.

Nežádoucí účinky, které byly zjištěny pouze po uvedení přípravku na trh a u nichž nelze určit četnost, jsou uvedeny jako „není známo“, viz poznámky pod čarou.

Tabulka 7 Nežádoucí účinky u pacientů s pemfigus vulgaris léčených přípravkem MabThera ve studii 1 PV (do 24. měsíce) a ve studii 2 PV (do 52. týdne) nebo které se vyskytly po uvedení přípravku na trh

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Není známo
Infekce a infestace	infekce horních cest dýchacích	herpetická infekce, herpes zoster, orální herpes, konjunktivitida, nazofarinitida, orální kandidóza, infekce močových cest	závažná virová infekce ^{1, 2} , meningoencefalitida způsobená enteroviry ¹
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		kožní papilom	
Psychiatrické poruchy	perzistentní depresivní porucha	deprese, podrážděnost	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	závrať	
Srdeční poruchy		tachykardie	
Gastrointestinální poruchy		bolest v epigastriu	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	alopecie	svědění, kopřivka, porucha kůže	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		muskuloskeletální bolest, bolest kloubů, bolest zad	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava, astenie, horečka	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	reakce související s infuzí ³		
¹ Pozorovaná po uvedení přípravku na trh. ² Viz také bod infekce níže. ³ Reakce související s infuzí ve studii 1 PV zahrnovaly příznaky zaznamenané při další plánované návštěvě po každé infuzi a nežádoucí účinky, které se vyskytly v den infuze nebo do jednoho dne od infuze. Nejčastější příznaky reakce související s infuzí/preferované termíny ve studii 1 PV zahrnovaly bolesti hlavy, zimnici, vysoký krevní tlak, nauzeu, astenii a bolest. Nejčastějšími příznaky reakce související s infuzí/preferovanými termíny ve studii 2 PV byly dyspnoe, erytém, hyperhidróza, návaly horka, hypotenze/nízký krevní tlak a vyrážka/pruritická vyrážka.			

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí byly ve studii 1 PV časté (58 %). Téměř všechny reakce související s infuzí byly mírné až středně závažné. Zastoupení pacientů s reakcí související s infuzí bylo 29 % (11) pacientů po první infuzi, 40 % (15) pacientů po druhé infuzi, 13 % (5) pacientů po třetí infuzi a 10 % (4) pacientů po čtvrté infuzi. Žádní pacienti neukončili léčbu kvůli reakcím souvisejícím s infuzí. Druhy a závažnost příznaků reakcí související s infuzí byly podobné druhům a závažnosti příznaků zjištěných u pacientů s RA a GPA/MPA.

Ve studii 2 PV se reakce související s infuzí vyskytovaly především při první infuzi a s následujícími infuzemi četnost reakcí souvisejících s infuzí klesala: při první infuzi se reakce související s infuzí vyskytly u 17,9 % pacientů, při druhé u 4,5 %, při třetí u 3 % a při čtvrté u 3 %. Reakce související s infuzí stupně 1 nebo 2 se vyskytly u 11/15 pacientů s nejméně jednou reakcí. Reakce související s infuzí stupně ≥ 3 byly hlášeny u 4/15 pacientů a vedly k ukončení léčby přípravkem MabThera; u tří z těchto čtyř pacientů se jednalo o závažné (život ohrožující) reakce. Závažné reakce související s infuzí se vyskytly při první (2 pacienti) či druhé (1 pacient) infuzi a byly vyřešeny symptomatickou léčbou.

Infekce

Ve studii 1 PV se infekce v souvislosti s léčbou vyskytly u 14 pacientů (37 %) ve skupině s přípravkem MabThera ve srovnání s 15 pacienty (42 %) ve skupině se standardní dávkou prednisonu. Nejčastějšími infekcemi ve skupině s přípravkem MabThera byly infekce způsobené herpes simplex a zoster, bronchitida, infekce močových cest, mykóza a konjunktivitida. U 3 pacientů (8 %) ve skupině s přípravkem MabThera se vyskytlo celkem 5 závažných infekcí (pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*, trombóza vyvolaná infekcí, zánět meziobratlové ploténky, plicní infekce, stafylokoková sepe) a u 1 pacienta (3 %) ve skupině se standardní dávkou prednisonu se vyskytla jedna závažná infekce (pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*).

Ve studii 2 PV se infekce vyskytly u 42 pacientů (62,7 %) v ramenu s přípravkem MabThera. Nejčastějšími infekcemi ve skupině s přípravkem MabThera byly infekce horních cest dýchacích, zánět nosohltanu, orální kandidóza a infekce močových cest. Závažné infekce se vyskytly u 6 pacientů (9 %) v ramenu s přípravkem MabThera.

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s PV léčených rituximabem hlášeny závažné virové infekce.

Laboratorní odchylky

Ve studii 2 PV docházelo v ramenu s přípravkem MabThera po infuzi velmi často k přechodnému poklesu počtu lymfocytů vyvolanému úbytkem populací periferních T lymfocytů a k přechodnému poklesu hladiny fosforu. Mělo se za to, že se jednalo o reakci na premedikaci intravenózní infuzí methylprednisolonu.

Ve studii 2 PV byly často zjištěny nízké hladiny IgG a velmi často nízké hladiny IgM; nebylo ale prokázáno zvýšené riziko závažných infekcí po snížení hladin IgG nebo IgM.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Z klinických studií u lidí jsou dostupné omezené zkušenosti s podáním dávek vyšších než je schválená dávka intravenózního přípravku MabThera. Dosud nejvyšší intravenózní dávka přípravku MabThera testovaná u lidí je 5000 mg (2250 mg/m²), testovaná ve studii se zvyšováním dávek u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií. Nebyly zjištěny žádné další bezpečnostní signály.

U pacientů, u kterých se vyskytne předávkování, má být okamžitě přerušena infuze a mají být pečlivě sledováni.

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno pět případů předávkování přípravkem MabThera. Ve třech případech nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Dva nežádoucí účinky, které byly hlášeny, byly chřipkovité (flu-like) příznaky při dávce 1,8 g rituximabu a fatální respirační selhání při dávce 2 g rituximabu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, ATC kód: L01FA01

Mechanismus účinku

Rituximab se specificky váže na transmembránový antigen CD20, což je neglykosylovaný fosfoprotein vyskytující se na pre-B a zralých B-lymfocytech. Tento antigen je exprimován > 95 % všech ne Hodgkinských lymfomů původem z B-buněk.

CD20 se nachází na normálních i maligních B-lymfocytech, není přítomen na hematopoetických kmenových buňkách, pro-B-buňkách, normálních plazmatických buňkách ani na jiných normálních tkáních. Antigen se po navázání protilátky neinternalizuje a není také uvolňován z povrchu buňky. CD20 necirkuluje v plazmě jako volný antigen a tedy nevzniká kompetice o navázání protilátek.

Rituximab se svým Fab fragmentem naváže na CD20 antigen na povrchu B-lymfocytů a prostřednictvím Fc domény může být zahájena efektorová imunitní reakce, která vede k lýze B-lymfocytů. Možné mechanismy, kterými je lýza B-lymfocytů zprostředkována, zahrnují jednak cytotoxickou reakci vyvolanou účinkem komplementu (CDC), jejímž prvním krokem je vazba C1q a jednak protilátkami zprostředkovanou buněčnou cytotoxicitu (ADCC), která závisí na aktivaci jednoho či více Fc γ receptorů na povrchu granulocytů, makrofágů a NK buněk. Rovněž bylo prokázáno, že vazba rituximabu na antigen CD20 přítomný na B-lymfocytech vyvolává buněčnou smrt navozením apoptózy.

Farmakodynamické účinky

Počet B-lymfocytů v periferní krvi se snižuje pod normu po podání první dávky přípravku MabThera. U pacientů léčených z důvodu hematologických malignit se objevila nová populace B-buněk během 6 měsíců po léčbě a obvykle byl jejich normální počet obnoven během 12 měsíců po ukončení terapie, ačkoli u některých pacientů to může trvat déle (se střední dobou do znovuobjevení lymfocytů až 23 měsíců po indukční léčbě). U pacientů s revmatoidní artritidou byla po podání dvou infuzí 1000 mg přípravku MabThera v odstupu 14 dní pozorována bezprostřední deplece B-lymfocytů v periferní krvi. Počet B-lymfocytů v periferní krvi začal stoupat od 24. týdne a u většiny pacientů bylo pozorováno obnovení populace do 40. týdne, ať byl přípravek MabThera podáván jako monoterapie nebo v kombinaci s methotrexátem. U malého procenta pacientů došlo po poslední dávce přípravku MabThera k prolongované depleci periferních B-buněk trvající 2 roky nebo déle. U pacientů s GPA nebo MPA se počet periferních B-buněk snížil na < 10 buněk/ μ l po dvoutýdenním podávání infuzí rituximabu 375 mg/m² a na této úrovni zůstal u většiny pacientů po dobu dalších 6 měsíců. U většiny pacientů (81 %) se po 12 měsících prokázaly známky návratu B-buněk s počtem > 10 buněk/ μ l, po 18 měsících se počet zvýšil u 87 % pacientů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost v léčbě ne Hodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie

Folikulární lymfomy

Monoterapie

Úvodní terapie 4 dávky jednou týdně

V klíčové studii bylo léčeno 166 pacientů s relabujícím nebo chemorezistentním nízké maligním nebo folikulárním B ne Hodgkinským lymfomem. Nemocní dostávali dávku 375 mg/m² přípravku MabThera podávaného ve formě intravenózní infuze jednou týdně po dobu čtyř po sobě jdoucích týdnů. Celkový výskyt odpovědi na léčbu (ORR) byl v populaci "intent-to-treat" (ITT) zaznamenán ve 48 % (CI_{95%} 41 % - 56 %) případů, přičemž v 6 % případů se jednalo o odpověď úplnou (CR), v 42 % o odpověď částečnou (PR). Medián doby do progresu onemocnění (TTP) byl u pacientů s léčebnou odpovědí stanoven na 13,0 měsíců. Multivariantní analýza prokázala lepší terapeutickou odpověď u pacientů, jejichž onemocnění bylo řazeno dle IWF (International Working Formulation) do skupiny B, C a D histologických podtypů v porovnání se skupinou A (58 % vs. 12 %), dále u nemocných, jejichž největší zjištěitelná nádorová léze ve svém nejdelším rozměru měřila < 5 cm v porovnání s těmi, u kterých byl průměr tumoru > 7 cm (53 % vs. 38 %). Na léčbu lépe odpovídala onemocnění

v chemosenzitivním než v chemorezistentním relapsu (definovaném jako trvání odpovědi < 3 měsíce) (50 % vs. 22 %). Odpověď na léčbu u nemocných, kteří prodělali autologní transplantaci kostní dřeně (ABMT), nastala v 78 % případů oproti 43 % u pacientů bez ABMT. Odpověď na léčbu neovlivňovaly následující faktory: věk, pohlaví, histologický grading, iniciační diagnóza, bulky onemocnění, normální nebo vyšší hodnota LDH či extranodální onemocnění (statisticky hodnoceno Fisherovým exaktním testem). Naopak statisticky signifikantní korelace ($p = 0,0186$) byla zjištěna u nemocných s infiltrací kostní dřeně (KD) - léčebná odpověď u pacientů s postižením KD byla zaznamenána ve 40 %, u nemocných bez infiltrace v 59 %. Tato korelace ale nebyla potvrzena v regresní analýze, ze které jako prognosticky významné vycházejí tyto faktory: histologický typ, bcl-2 pozitivita při zahájení léčby, rezistence na poslední chemoterapii a bulky onemocnění.

Úvodní terapie 8 dávek jednou týdně

V multicentrické jednoramenné studii bylo celkem 37 pacientů s relabujícím nebo resistantním lymfomem nízkého stupně malignity nebo s folikulárním B buněčným NHL léčeno přípravkem MabThera v dávce 375 mg/m² povrchu těla, podávané v intravenózní infuzi jednou týdně po dobu osmi po sobě jdoucích týdnů. ORR byla 57 % (95% interval spolehlivosti (CI): 41 % - 73 %; CR 14 %, PR 43 %), předpokládaná střední doba do progresu u pacientů odpovídajících na léčbu byla 19,4 měsíce (rozmezí 5,3 - 38,9 měsíce).

Úvodní terapie, bulky onemocnění, 4 dávky jednou týdně

Byla hodnocena souhrnná data ze tří různých studií, kde bylo léčeno 39 pacientů s relabujícím nebo chemorezistentním bulky onemocněním (rozměr jedné léze ≥ 10 cm v průměru), s nízkomaligními lymfomy nebo s folikulárním B-NHL. Pacienti byli léčeni přípravkem MabThera v dávce 375 mg/m² povrchu těla, podávané v intravenózní infuzi jednou týdně po dobu čtyř po sobě jdoucích týdnů. ORR byla 36 % (CI_{95%} 21 % - 51 %; CR 3 %, PR 33 %), předpokládaná střední doba do progresu u pacientů odpovídajících na léčbu byla 9,6 měsíce (rozmezí 4,5 - 26,8 měsíce).

Opakovaná léčba 4 dávky jednou týdně

V multicentrické jednoramenné studii bylo zařazeno 58 pacientů s relabujícím nebo chemorezistentním nízkomaligním lymfomem nebo folikulárním B-buněčným NHL s prokazatelnou odpovědí na první terapii přípravkem MabThera. Dávkování při léčbě relapsu bylo 375 mg/m² povrchu těla, podávané v intravenózní infuzi jednou týdně po dobu čtyř po sobě jdoucích týdnů. Tři pacienti byli zařazeni po aplikaci dvou cyklů přípravku MabThera, byli tedy ve třetím cyklu. Dva pacienti byli zařazeni do studie dvakrát. Celkem tedy bylo hodnoceno 60 opakovaných léčebných cyklů, ORR byla 38 % (CI_{95%} 26 % - 51 %; 10 % CR, 28 % PR) s předpokládaným mediánem TTP pro pacienty s léčebnou odpovědí 17,8 měsíce (rozmezí 5,4 - 26,6). Srovnání s TTP pacientů léčených přípravkem MabThera poprvé (TTP 12,4 měsíce) vychází příznivěji pro opakovanou léčbu.

Iniciační léčba v kombinaci s chemoterapií

V otevřené randomizované studii bylo randomizováno celkem 322 nemocných s dříve neléčeným folikulárním lymfomem do skupiny léčené chemoterapií CVP (cyklofosfamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² do celkové dávky maximálně 2 mg v den 1, prednisolon 40 mg/m²/den ve dnech 1 - 5) opakující se každé 3 týdny do celkového počtu 8 dávek nebo do skupiny léčené přípravkem MabThera (375 mg/m²) v kombinaci s CVP (R-CVP). MabThera byla podávána první den každého léčebného cyklu. Celkem bylo léčeno a z pohledu účinnosti analyzováno 321 nemocných (162 R-CVP a 159 CVP). Medián sledování byl 53 měsíce. Léčba R-CVP vedla proti CVP k signifikantnímu zlepšení primárního cíle studie - doby do selhání léčby (27 měsíců proti 6,6 měsícům, $p < 0,0001$, log-rank test). Ve R-CVP skupině byla zaznamenána signifikantně ($p < 0,0001$, chí kvadrát test) vyšší odpověď lymfomu na léčbu (CR, Cru, PR) proti skupině CVP (80,9 % proti 57,2 %). Léčba kombinací R-CVP ve srovnání s CVP významně prodloužila dobu do progresu choroby či úmrtí, 33,6 měsíce oproti 14,7 měsíce ($p < 0,0001$, log-rank test). Medián trvání odpovědi byl ve skupině R-CVP 37,7 měsíce, ve skupině CVP byl 13,5 měsíce ($p < 0,0001$, log rank test).

Srovnání celkového přežití mezi léčebnými skupinami ukázalo významný klinický rozdíl: ($p = 0,029$, log-rank test stratifikovaný dle center): četnost přežití po 53 měsících byla u pacientů v rameni R-CVP 80,9 %, zatímco u pacientů v rameni CVP to bylo 71,1 %.

Výsledky tří dalších randomizovaných studií, které použily přípravek MabThera/Rituxan v kombinaci s jiným chemoterapeutickým režimem než CVP (CHOP, MCP, CHVP-INF) také prokázaly významné zlepšení četnosti odpovědí, na čase závislých parametrů, včetně celkového přežití. Klíčové výsledky všech 4 studií jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8 Shrnutí klíčových výsledků 4 randomizovaných studií fáze III hodnotících přínos přípravku MabThera s různými chemoterapeutickými režimy u folikulárního lymfomu.

Studie	Léčba, Počet pacientů	Střední doba sledování, měsíce	ORR, %	CR, %	Střední doba TTF/PFS/EFS, měsíce	OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medián TTP: 14,7 33,6 p < 0,0001	53 měsíce 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medián TTF: 2,6 roků Nedosažen p < 0,001	18 měsíců 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Medián PFS: 28,8 Nedosažen p < 0,0001	48 měsíců 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-INFN, 183 R-CHVP- INFN, 175	42	85 94	49 76	Medián EFS: 36 Nedosažen p < 0,0001	42 měsíce 84 91 p = 0,029

EFS - Přežití bez události

TTP - Doba do progresu či úmrtí

PFS - Přežití bez progresu

TTF - Doba do selhání léčby

OS - Přežití v době analýzy

Udržovací terapie

Dosud neléčený folikulární lymfom

V prospektivní, otevřené, mezinárodní, multicentrické studii fáze III 1193 pacientů s dosud neléčeným pokročilým folikulárním lymfomem podstoupilo indukční léčbu R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) nebo R-FCM (n = 44) dle volby zkoušejícího. Celkem 1078 pacientů odpovědělo na indukční léčbu, 1018 z nich bylo randomizováno k udržovací léčbě přípravkem MabThera (n = 505) nebo ke sledování (n = 513). Tyto dvě léčebné skupiny byly dobře vyvážené vzhledem k výchozím charakteristikám a rozsahu onemocnění. Udržovací léčba přípravkem MabThera spočívala v jedné infuzi přípravku MabThera v dávce 375 mg/m² tělesného povrchu, která byla podávána každé 2 měsíce do progresu onemocnění či nejdéle po dobu 2 let.

Byla provedena předem specifikovaná primární analýza se střední dobou sledování 25 měsíců od randomizace, udržovací léčba přípravkem MabThera vedla ve srovnání se samotným sledováním u dosud neléčených pacientů s folikulárním lymfomem ke klinicky důležitému a statisticky významnému zlepšení v primárním cílovém parametru účinnosti, kterým bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené zkoušejícím (tabulka 9).

Významný přínos udržovací léčby přípravkem MabThera byl zaznamenán také u sekundárních cílových parametrů studie, kterými byly přežití bez příhody (EFS), doba do další protilymfomové léčby (TNLT), doba do další chemoterapie (TNCT) a celkový výskyt odpovědi (ORR) v době primární analýzy (tabulka 9).

Data z prodloužené doby sledování pacientů ve studii (medián sledování 9 let) potvrdila dlouhodobý přínos udržovací léčby přípravkem MabThera z hlediska PFS, EFS, TNLT a TNCT (tabulka 9).

Tabulka 9 Přehled účinnosti přípravku MabThera vs. sledování v době primární analýzy dle protokolu a po uplynutí mediánu sledování 9 let (závěrečná analýza)

	Primární analýza (medián sledování: 25 měsíců)		Závěrečná analýza (medián sledování: 9,0 let)	
	Sledování n = 513	MabThera n = 505	Sledování n = 513	MabThera n = 505
Primární parametr účinnosti				
Přežití bez progresu (medián)	NR	NR	4,06 roky	10,49 let
log-rank p hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
poměr rizik (95% CI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
snížení rizika	50 %		39 %	
Sekundární parametr účinnosti				
Celkové přežití (medián)	NR	NR	NR	NR
log-rank p hodnota	0,7246		0,7948	
poměr rizik (95% CI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
snížení rizika	11 %		-6 %	
Přežití bez příhody (medián)	38 měsíců	NR	4,04 roky	9,25 let
log-rank p hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
poměr rizik (95% CI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
snížení rizika	46 %		36 %	
TNLT (medián)	NR	NR	6,11 let	NR
log-rank p hodnota	0,0003		< 0,0001	
poměr rizik (95% CI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
snížení rizika	39 %		34 %	
TNCT (medián)	NR	NR	9,32 let	NR
log-rank p hodnota	0,0011		0,0004	
poměr rizik (95% CI)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
snížení rizika	40 %		39 %	
Celkový výskyt odpovědi *	55 %	74 %	61 %	79 %
p hodnota chi-kvadrát testu	< 0,0001		< 0,0001	
poměr šancí (95% CI)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Četnost kompletních remisí (CR/CRu)*	48 %	67 %	53 %	72 %
p hodnota chi-kvadrát testu	< 0,0001		< 0,0001	
poměr šancí (95% CI)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

*Na konci udržovací léčby/sledování; výsledky konečné analýzy s mediánem doby sledování 73 měsíců

NR: nebylo možno dosáhnout v době klinické uzávěrky; TNCT: doba do další chemoterapie; TNLT: doba do další protilymfomové léčby.

Udržovací léčba přípravkem MabThera poskytla konzistentní přínos pro všechny předdefinované hodnocené podskupiny: pohlaví (muži, ženy), věk (do 60 let, nad 60 let včetně), hodnota FLIPI (<= 1, 2 nebo >= 3), indukční léčba (R-CHOP, R-CVP nebo R-FCM) a bez ohledu na kvalitu léčebné odpovědi na indukční léčbu (CR, CRu nebo PR). Exploratorní analýzy prospěchu udržovací léčby prokázaly méně výrazný účinek u starších pacientů (> 70 let), hodnocený vzorek však byl malý.

Relabující/refrakterní folikulární lymfom

V prospektivní, otevřené, mezinárodní, multicentrické klinické studii fáze III bylo v prvním kroku indukční terapie randomizováno 465 pacientů s relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem do skupiny podstupující CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon; n = 231) nebo do skupiny léčené přípravkem MabThera plus CHOP (R-CHOP, n = 234). Dvě léčebné skupiny byly vyvážené z hlediska vstupních charakteristik a stavu onemocnění. Celkem 334 pacientů, kteří po indukční terapii dosáhli kompletní nebo částečné remise, bylo randomizováno v druhém kroku do skupiny s udržovací terapií přípravkem MabThera (n = 167) nebo do skupiny podstupující pouze observaci (n = 167). Udržovací léčba přípravkem MabThera spočívala v aplikaci jedné infuze přípravku MabThera v dávce 375 mg/m² plochy povrchu těla, která byla podávána jedenkrát za 3 měsíce až do doby progresu choroby nebo nejvýše po dobu dvou let.

Závěrečná analýza účinnosti zahrnovala všechny pacienty, kteří byli randomizováni v obou částech studie. Po době observace, která byla u pacientů randomizovaných do indukční fáze průměrně 31 měsíců, se stav pacientů s relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem, kteří podstoupili terapii R-CHOP v porovnání s CHOP, signifikantně zlepšil (viz tabulka 10).

Tabulka 10 Indukční fáze: přehled výsledků účinnosti CHOP vs. R-CHOP (střední doba sledování 31 měsíců)

	CHOP	R-CHOP	Hodnota p	Snížení rizika ¹⁾
Primární účinnost				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	NA
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	NA
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	NA

¹⁾ Odhady vypočítány na základě poměrů rizik

²⁾ Poslední protinádorová odpověď stanovená zkoušejícím. "Primární" statistické testy pro "odpověď" byly vyjádřeny jako trend testu CR versus PR versus nulová odpověď (p < 0,0001)

Vysvětlivky: NA: nedostupná data; ORR: celkový výskyt odpovědí; CR: kompletní odpověď; PR: částečná odpověď

U pacientů randomizovaných do udržovací fáze klinické studie byl medián doby observace 28 měsíců od randomizace. Udržovací léčba přípravkem MabThera vedla ke klinicky relevantnímu a statisticky významnému zlepšení z hlediska primárního cíle, PFS (doba od randomizace do udržovací fáze do relapsu, progresu choroby nebo úmrtí) při srovnání s observační skupinou (bez léčby) (p < 0,0001, log-rank test). Dosažený medián PFS byl 42,2 měsíce ve skupině s udržovací léčbou přípravkem MabThera v porovnání s 14,3 měsíce ve skupině bez léčby. Použití regresní analýzy (Coxův model) ukázalo, že v důsledku udržovací léčby přípravkem MabThera je riziko progresu nebo úmrtí sníženo o 61 % ve srovnání se skupinou bez léčby (95 % CI; 45 % - 72 %). Odhad počtu odpovědí bez progresu vycházející z Kaplan-Meierových křivek po 12 měsících léčby byl 78 % ve skupině s udržovací léčbou přípravkem MabThera oproti 57 % ve skupině bez léčby. Analýza celkového přežití potvrdila signifikantní výhodnost udržovací léčby přípravkem MabThera oproti observační skupině (p = 0,0039 log-rank test). V důsledku udržovací léčby přípravkem MabThera bylo riziko úmrtí sníženo o 56 % (95 % CI; 22 % - 75 %).

Tabulka 11 Udržovací fáze: přehled výsledků účinnosti ve skupině léčené přípravkem MabThera oproti observační skupině (střední doba sledování 28 měsíců)

Parametr účinnosti	Určení mediánu doby (měsíce) k dosažení stanoveného parametru metodou Kaplan-Meier			Snížení rizika
	Observace (n = 167)	MabThera (n = 167)	Log-Rank hodnota p	
Doba přežití bez progresu (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Celkové přežití	NR	NR	0,0039	56 %
Doba do nové léčby lymfomu	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Doba přežití bez známek onemocnění ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Analýza podskupin PFS				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR: nedosaženo; ^a: relevantní pouze u pacientů, kteří dosáhli kompletní odpovědi

Výhodnost udržovací léčby přípravkem MabThera byla potvrzena ve všech analyzovaných podskupinách bez ohledu na indukční režim (CHOP nebo R-CHOP) nebo kvalitu odpovědi v rámci indukční léčby (CR nebo PR) (viz tabulka 11). V důsledku udržovací léčby přípravkem MabThera byl významně prodloužen medián PFS u pacientů odpovídajících na indukční terapii CHOP (medián PFS 37,5 měsíce vs. 11,6 měsíce, $p < 0,0001$), stejně jako u pacientů odpovídajících na indukční léčbu R-CHOP (medián PFS 51,9 měsíce vs. 22,1 měsíce, $p = 0,0071$). Přestože se jednalo o malé podskupiny, ukázala se udržovací léčba přípravkem MabThera signifikantně výhodnou i z hlediska celkového přežití, a to jak u pacientů odpovídajících na CHOP, tak u pacientů odpovídajících na R-CHOP, ačkoli pro potvrzení tohoto zjištění je zapotřebí delší doba sledování po léčbě.

Difúzní velkobuněčný nehodgkinský lymfom z B-buněk u dospělých pacientů

399 dosud neléčených starších pacientů (věk 60 až 80 let) s diagnostikovaným difúzním velkobuněčným B-nehodgkinským lymfomem bylo v rámci randomizované, otevřené studie léčeno osmi cykly standardní chemoterapie CHOP (cyklofosamid 750 mg/m² den 1, doxorubicin 50 mg/m² den 1, vinkristin 1,4 mg/m² den 1 do maximální dávky 2 mg a prednison 40 mg/m²/den podávaný ve dnech 1 - 5) aplikované v intervalu 3 týdnů po osm cyklů nebo přípravkem MabThera s chemoterapií CHOP (R-CHOP). Přípravek MabThera byl podáván první den každého léčebného cyklu.

Závěrečná analýza účinnosti byla provedena u všech randomizovaných pacientů (197 CHOP, 202 R-CHOP) a střední hodnota trvání následného sledování byla přibližně 31 měsíců. Obě skupiny byly vyrovnané s ohledem na charakteristiku a pokročilost onemocnění na počátku léčby. Závěrečná analýza potvrdila, že léčebný režim R-CHOP byl spojen s klinicky relevantním a statisticky významným prodloužením přežití bez výskytu nežádoucích příhod (což byl hlavní parametr účinnosti, kde příhodou bylo úmrtí, relaps nebo progresse lymfomu, nebo zahájení nové léčby lymfomu) ($p = 0,0001$). Střední hodnota trvání bezpříznakového období stanovená metodou Kaplan-Meier byla

35 měsíců ve skupině léčené režimem R-CHOP, ve srovnání s 13 měsíci ve skupině léčené režimem CHOP, což představuje snížení rizika o 41 %. Celkové přežití ve 24. měsíci bylo 68,2 % ve skupině léčené R-CHOP ve srovnání s 57,4 % ve skupině léčené režimem CHOP. Následná analýza celkového přežití, provedená po 60 měsících následného sledování, potvrdila větší prospěšnost R-CHOP než CHOP ($p = 0,0071$), což představuje snížení rizika o 32 %.

Analýza všech sekundárních parametrů (četnost odezvy na léčbu, přežití bez známek progresu, přežití bez známek nemoci, trvání odpovědi) ověřila léčebný účinek R-CHOP ve srovnání s CHOP. Celková četnost odezvy na léčbu po 8 cyklech byla 76,2 % ve skupině léčené R-CHOP a 62,4 % ve skupině léčené CHOP ($p = 0,0028$). Riziko progresu nemoci se snížilo o 46 % a riziko relapsu o 51 %. Ve všech podskupinách pacientů (pohlaví, věk, IPI korigovaný na věk, stádium nemoci dle Ann Arbor, ECOG, β_2 2 mikroglobulin, LDH, albumin, B-symptomy, bulky disease, mimouzlinová manifestace, postižení kostní dřeně) byly poměry rizik pro asymptomatické přežití a celkové přežití (R-CHOP oproti CHOP) nižší než 0,83 a 0,95. Režim R-CHOP byl spojen se zlepšeným výsledkem léčby u vysoce a nízkorizikových pacientů podle IPI korigovaného na věk.

Klinické laboratorní nálezy

U 67 nemocných vyšetřovaných pro přítomnost HAMA (protilátky proti myším antigenům) nebyla zaznamenána žádná odpověď. Z 356 nemocných vyšetřovaných pro přítomnost protilátek proti léku (ADA) bylo 1,1 % pozitivních (4 pacienti).

Chronická lymfocytární leukemie

Ve dvou otevřených, randomizovaných studiích bylo celkem 817 dosud neléčených pacientů a 552 pacientů s relabující/refrakterní CLL randomizováno k léčbě buď chemoterapií FC (fludarabin 25 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m², dny 1 - 3) podávané každé 4 týdny v 6 cyklech nebo k léčbě přípravkem MabThera v kombinaci s chemoterapií FC (R-FC). Přípravek MabThera byl podáván v dávce 375 mg/m² během prvního dne prvního cyklu před chemoterapií a v dávce 500 mg/m² v den 1 následných léčebných cyklů. Ze studie s relabující/refrakterní CLL byli vyloučeni pacienti, kteří byli dříve léčeni monoklonálními protilátkami nebo kteří nereagovali (definováno jako selhání dosažení částečné remise na dobu alespoň 6 měsíců) na léčbu fludarabinem nebo jakýmkoliv nukleosidovým analogem. Analýza účinnosti byla provedena u 810 pacientů (403 R-FC, 407 FC) ze studie s první linií léčby (viz tabulka 12a a tabulka 12b) a u 552 pacientů (276 R-FC, 276 FC) ze studie relabující/refrakterní CLL (viz tabulka 13).

Ve studii s první linií léčby při střední době sledování 48,1 měsíce byla střední hodnota přežití bez progresu ve skupině R-FC 55 měsíců a ve skupině FC 33 měsíce ($p < 0,0001$, log-rank test). Analýza celkového přežití nadále prokazuje významný přínos léčby R-FC oproti samotné chemoterapii FC ($p = 0,0319$, log-rank test) (tabulka 12a). Přínos ve smyslu prodloužení PFS byl konzistentně pozorován ve většině podskupin pacientů analyzovaných na základě vstupního rizika choroby (tj. pro stádía choroby dle Bineta A-C) (tabulka 12b).

Tabulka 12a Léčba chronické lymfocytární leukemie v první linii
Přehled výsledků účinnosti pro kombinaci MabThera plus FC vs. samotné
FC - střední doba sledování 48,1 měsíce

Parametr účinnosti	Odhad střední doby do události dle Kaplan-Meiera (měsíce)			Snížení rizika
	FC (n = 409)	R-FC (n = 408)	Log-Rank p hodnota	
Přežití bez progresu (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Celkové přežití	NR	NR	0,0319	27 %
Přežití bez události	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Léčebná odpověď (CR, nPR, či PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
Četnost CR	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Trvání odpovědi*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Přežití bez známek choroby (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Doba do další léčby	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Analýza léčebné odpovědi a četnosti CR pomocí Chí-kvadrátového testu. NR: nedosaženo; n.a.: není použitelné

*: týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR, nPR, PR

**: týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR

Tabulka 12b První linie léčby chronické lymfocytární leukemie
Poměry rizik pro přežití bez progresu podle stádia dle Bineta (ITT) - střední
doba sledování 48,1 měsíce

Přežití bez progresu (PFS)	Počet pacientů		Poměr rizik (95% CI)	p-hodnota (Wald test, neadjustovaný)
	FC	R-FC		
Stádium A dle Bineta	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stádium B dle Bineta	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Stádium C dle Bineta	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Interval spolehlivosti

Ve studii s relabující/refrakterní CLL bylo přežití bez progresu (primární cílový parametr) 30,6 měsíců ve skupině R-FC a 20,6 měsíců ve skupině FC ($p = 0,0002$, log-rank test). Prospěch PFS byl pozorován u téměř všech pacientů analyzovaných subskupin podle rizika onemocnění na začátku studie. Mírné, ale ne významné zlepšení v celkovém přežití bylo zaznamenáno v rameni R-FC v porovnání s FC.

Tabulka 13 Léčba relabující/refrakterní chronické lymfocytární leukemie - shrnutí výsledků účinnosti přípravku MabThera s FC v porovnání s FC samotným (střední doba sledování 25,3 měsíců)

Parametr účinnosti	Odhad střední doby do události dle Kaplan-Meiera (měsíce)			Snížení rizika
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	Log-Rank p hodnota	
Přežití bez progresu (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Celkové přežití	51,9	NR	0,2874	17 %
Přežití bez události	19,3	28,7	0,0002	36 %
Léčebná odpověď (CR, nPR, či PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
Četnost CR	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Trvání odpovědi *	27,6	39,6	0,0252	31 %
Přežití bez známek choroby (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Doba do další léčby	34,2	NR	0,0024	35 %

Analýza léčebné odpovědi a četnosti CR pomocí Chí-kvadrátového testu.

*: týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR, nPR, PR; NR: nedosaženo n.a. není použitelné

**: týká se pouze pacientů, kteří dosáhli CR;

Výsledky z dalších podpůrných studií, které využívaly v léčbě CLL přípravků MabThera v kombinaci s jinými chemoterapeutickými režimy u dříve neléčených a/nebo relabujících/refrakterních pacientů s CLL (zahrnující CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin a kladribin) také ukázaly vysokou četnost kompletních léčebných odpovědí s prospěchem v PFS, i když s mírně vyšší toxicitou (zvláště myelotoxicitou). Tyto studie podporují užití přípravku MabThera s jakoukoli chemoterapií. Údaje od přibližně 180 pacientů již v minulosti léčených přípravkem MabThera prokázaly klinický přínos (včetně CR) a podporují opakovanou léčbu přípravkem MabThera.

Pediatrická populace

Byla provedena multicentrická otevřená randomizovaná studie chemoterapie v režimu LMB („lymphome malin de Burkitt“) (kortikosteroidy, vinkristin, cyklofosfamid, vysokodávkový methotrexát, cytarabin, doxorubicin, etoposid a intratekální trojkombinace [methotrexát/cytarabin/kortikosteroid]) v monoterapii nebo v kombinaci s přípravkem MabThera u pediatrických pacientů s dosud neléčeným pokročilým CD20 pozitivním DLBCL/BL/BAL/BLL. Pokročilý je definován jako stadium III se zvýšenou hladinou LDH („B-vysoké“) (LDH > dvojnásobek horní hranice normy pro dospělé [$> N \times 2$]) nebo jakékoliv stadium IV nebo BAL. Pacienti byli randomizováni do skupiny s chemoterapií LMB nebo šesti intravenózními infuzemi přípravku MabThera v dávce 375 mg/m² povrchu těla v kombinaci s chemoterapií LMB (po dvou v každém ze dvou indukčních cyklů a po jedné v každém ze dvou konsolidačních cyklů chemoterapie v režimu LMB). Do analýz účinnosti bylo zahrnuto celkem 328 randomizovaných pacientů, z nichž jeden pacient mladší 3 let dostal přípravek MabThera v kombinaci s chemoterapií v režimu LMB.

Výchozí charakteristiky v obou léčebných ramenech - LMB (chemoterapie LMB) a R-LMB (chemoterapie LMB s přípravkem MabThera) - byly dobře vyvážené. Medián věku pacientů byl 7 let v ramenu LMB a 8 let v ramenu R-LMB. Přibližně polovina pacientů byla ve skupině B (50,6 % v ramenu LMB a 49,4 % v ramenu R-LMB), 39,6 % bylo ve skupině C1 v obou ramenech a ve skupině C3 bylo 9,8 % pacientů z ramene LMB a 11,0 % z ramene R-LMB. Většina pacientů měla na základě Murphyho klasifikace BL stadia III (45,7 % v ramenu LMB a 43,3 % v ramenu R-LMB) nebo

BAL s negativním nálezem v CNS (21,3 % v ramenu LMB a 24,4 % v ramenu R-LMB). Méně než polovina pacientů (45,1 % v obou ramenech) měla postiženou kostní dřev a většina pacientů (72,6 % v ramenu LMB a 73,2 % v ramenu R-LMB) byla bez postižení CNS. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez příhod (EFS) s definicí příhody jako výskyt progresivního onemocnění, relapsu, druhé malignity, úmrtí z jakékoliv příčiny nebo absence odpovědi s průkazem životaschopných buněk v reziduu po druhém cyklu CYVE podle toho, co nastane dříve. Sekundárními cílovými parametry účinnosti bylo celkové přežití (OS) a úplná remise (CR).

Při předem specifikované interim analýze s mediánem následného sledování přibližně 1 rok bylo zjištěno klinicky relevantní zlepšení primárního cílového parametru EFS s odhadovaným ročním výskytem 94,2 % (95% CI 88,5 - 97,2 %) v ramenu R-LMB vs. 81,5 % (95% CI 73,0 - 87,8 %) v ramenu LMB a s HR 0,33 (95% CI 0,14 - 0,79) upraveným na základě Coxova modelu. Na základě tohoto výsledku byla randomizace na doporučení nezávislé komise pro kontrolu studijních dat (IDMC) zastavena a pacienti v ramenu LMB mohli být převedeni do ramene s přípravkem MabThera.

Primární analýzy účinnosti byly provedeny s 328 randomizovanými pacienty s mediánem následného sledování 3,1 roku. Přehled výsledků je uveden v tabulce 14.

Tabulka 14 Přehled výsledků primární analýzy účinnosti (populace ITT)

Analýza	LMB (n = 164)	R-LMB (n = 164)
EFS	28 příhod	10 příhod
	Jednostranný log-rank test s hodnotou p 0,0006	
	HR upravený na základě Coxova modelu 0,32 (90% CI: 0,17; 0,58)	
Výskyt EFS po 3 letech	82,3 % (95% CI: 75,7 %; 87,5 %)	93,9 % (95% CI: 89,1 %; 96,7 %)
OS	20 úmrtí	8 úmrtí
	Jednostranný log-rank test s hodnotou p 0,0061	
	HR upravený na základě Coxova modelu 0,36 (95% CI: 0,16; 0,81)	
Výskyt OS po 3 letech	87,3 % (95% CI: 81,2 %; 91,6 %)	95,1 % (95% CI: 90,5 %; 97,5 %)
Výskyt CR	93,6 % (95% CI: 88,2 %; 97,0 %)	94,0 % (95% CI: 88,8 %; 97,2 %)

Primární analýza účinnosti prokázala přínos přípravku MabThera v kombinaci s chemoterapií LMB z hlediska EFS ve srovnání se samotnou chemoterapií LMB; EFS HR 0,32 (90% CI 0,17 - 0,58) po úpravě pomocí Coxovy regresní analýzy pro národní skupinu, histologii a léčebnou skupinu. Zatímco nebyly pozorovány mezi oběma léčebnými skupinami žádné významné rozdíly v počtech pacientů, kteří dosáhli CR, přínos přidání přípravku MabThera k chemoterapii LMB byl prokázán i pro sekundární cílový parametr OS; OS HR 0,36 (95% CI 0,16 - 0,81).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem MabThera u všech podskupin pediatrické populace s folikulárním lymfomem a chronickou lymfocytární leukemií a v pediatrické populaci od narození do < 6 měsíců s CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným B-lymfomem. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Klinická účinnost a bezpečnost v léčbě revmatoidní artritidy

Bezpečnost a účinnost přípravku MabThera z hlediska zmírnění příznaků a známek revmatoidní artritidy u pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) byly demonstrovány v klíčové randomizované, kontrolované, dvojité zaslepené, multicentrické studii (Studie 1).

Studie 1 hodnotila 517 pacientů, kteří vykazovali nedostatečné odpovědi nebo nesnášenlivost na jednu či více terapií inhibitory TNF. Pacienti, kteří byli vybráni do studií, měli aktivní revmatoidní artritidu, diagnostikovanou v souladu s kritérii Amerického sdružení pro revmatologii (ACR, American College of Rheumatology). Přípravek MabThera byl podán ve formě dvou i.v. infuzí s odstupem 15 dnů. Pacienti dostávali 2 x 1000 mg přípravku MabThera i.v. infuzí nebo placebo v kombinaci s MTX. Všichni pacienti dostávali souběžnou léčbu 60 mg perorálního prednisonu ve dnech 2 - 7 a 30 mg ve dnech 8 - 14 po první infuzi. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli ve 24. týdnu odpovědi ACR20. Pacienti byli dále sledováni i po týdnu 24 z hlediska dlouhodobých cílů, což zahrnovalo i radiologické vyšetření po 56 týdnech a 104 týdnech. Během této doby dostalo mezi týdny 24 a 56 přípravku MabThera v rámci prodloužené otevřené klinické studie 81 % pacientů ze skupiny léčené původně placebem.

Studie s přípravkem MabThera u pacientů s časnou artritidou (pacienti bez předchozí léčby methotrexátem a pacienti s nedostatečnou odpovědí na methotrexát, ale dosud neléčení inhibitory TNF-alfa) splnily své primární cílové parametry. Přípravek MabThera není u těchto pacientů indikován, protože údaje o bezpečnosti týkající se dlouhodobé léčby přípravkem MabThera nejsou dostatečné, zvláště co se týká rizika rozvoje malignit a PML.

Výsledky z hlediska aktivity onemocnění

Přípravek MabThera v kombinaci s methotrexátem významně zvýšil podíl pacientů vykazujících nejméně 20 % zlepšení ACR skóre ve srovnání s pacienty léčenými samotným methotrexátem (viz tabulka 15). Ve všech vývojových studiích byl prospěch léčby u pacientů obdobný nezávisle na věku, pohlaví, ploše povrchu těla, rase, počtu předchozích terapií nebo stavu onemocnění.

Klinicky a statisticky významné zlepšení bylo zaznamenáno také ve všech jednotlivých složkách ACR odpovědi (počet oteklých a bolestivých kloubů, celkové hodnocení pacientem a lékařem, skóre indexu HAQ, hodnocení stupně bolesti a C-reagujících proteinů (mg/dl)).

Tabulka 15 Klinické výsledky podle primárního cílového parametru účinnosti ve Studii 1 (ITT populace)

	Výsledek†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
Studie 1		n = 201	n = 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	EULAR odpověď (dobrá/střední)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	Průměrná změna DAS	-0,34	-1,83***

† Výsledek v 24 týdnech

Významný rozdíl v porovnání s placebem + MTX v době hodnocení primárního cílového parametru účinnosti: *** $p \leq 0,0001$

Pacienti léčení přípravkem MabThera v kombinaci s methotrexátem měli významně větší snížení skóre aktivity onemocnění (DAS28) než pacienti dostávající pouze methotrexát (tabulka 15). Ve všech studiích bylo dosaženo podobně dobré až střední odpovědi dle kritérií Evropské ligy proti revmatismu (EULAR, European League Against Rheumatism) u významně většího počtu pacientů dostávajících přípravek MabThera a methotrexát ve srovnání s pacienty léčenými samotným methotrexátem (viz tabulka 15).

Radiologická odpověď

Strukturální poškození kloubů bylo hodnoceno radiograficky a bylo vyjádřeno jako změna v modifikovaném celkovém skóre dle Sharpa (mTSS, modified Total Sharp Score) a jeho jednotlivých položkách - ve skóre erozí a skóre zúžení kloubní šterbiny.

Ve Studii 1 prováděné u pacientů s nedostatečnou odpovědí či s nesnášenlivostí jedné či více léčeb inhibitorů TNF, kteří dostávali přípravek MabThera v kombinaci s methotrexátem, byla prokázána po 56 týdnech významně menší radiologická progresse než u pacientů, kteří byli zpočátku léčení samotným methotrexátem. Z pacientů léčených původně samotným methotrexátem jich do týdne 56 81 % podstoupilo léčbu přípravkem MabThera buďto jako záchrannou léčbu mezi týdny 16 - 24 nebo v průběhu prodloužené studie. Větší část pacientů léčená od počátku kombinací přípravku MabThera/MTX také neměla po 56 týdnech progresi erozí (tabulka 16).

Tabulka 16 Radiografické výsledky v 1. roce (mITT populace)

	Placebo+MTX	MabThera+MTX 2 × 1000 mg
Studie 1	(n = 184)	(n = 273)
Průměrná změna od výchozích hodnot:		
Modifikované celkové skóre dle Sharpa	2,30	1,01*
Skóre erozí	1,32	0,60*
Skóre zúžení kloubních šterbin	0,98	0,41**
Podíl pacientů bez radiografických změn	46 %	53 %, NS
Podíl pacientů bez erozivních změn	52 %	60 %, NS

150 pacientů původně randomizovaných do skupiny s placebem + MTX ve studii 1 dostalo během jednoho roku alespoň jeden cyklus léčby RTX + MTX

* p < 0,05, ** p < 0,001. Vysvětlivky: NS: nevýznamný

Inhibice rychlosti progresse kloubního poškození byla rovněž pozorována dlouhodobě. Radiografická analýza ve 2. roce ve studii 1 prokázala významné snížení progresse strukturálního kloubního poškození u pacientů, kteří dostávali přípravek MabThera v kombinaci s methotrexátem v porovnání s methotrexátem samotným, stejně jako významně vyšší podíl pacientů bez progresse kloubního poškození během dvou let.

Fyzické funkce a výsledky z hlediska kvality života

Bylo pozorováno významné snížení indexu HAQ-DI a indexu únavy (FACIT-Fatigue) u pacientů léčených přípravkem MabThera ve srovnání s pacienty léčenými pouze methotrexátem. Podíl pacientů léčených přípravkem MabThera, který vykazoval minimální klinicky významný rozdíl (MCID, minimal clinically important difference) v HAQ-DI (definovaném jako pokles individuálního celkového skóre o > 0,22), byl rovněž vyšší, než mezi pacienty dostávajícími methotrexát samotný (tabulka 17).

Významné zlepšení kvality života v souvislosti se zdravím bylo rovněž prokázáno významným zlepšením jak ve skóre fyzického zdraví (PHS, physical health score) tak i skóre mentálního zdraví (MHS, mental health score) v dotazníku SF-36. Kromě toho dosáhl MCID v těchto skóre i významně vyšší podíl pacientů (tabulka 17).

Tabulka 17 Výsledky fyzických funkcí a kvality života v týdnu 24 ve Studii 1

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

† Výsledky v týdnu 24

Významný rozdíl ve srovnání s placebem v době hodnocení primárního cílového parametru účinnosti: *p < 0,05,

p < 0,001, *p < 0,0001

MCID HAQ-DI ≥ 0,22, MCID SF-36 PHS > 5,42, MCID SF-36 MHS > 6,33

Účinnost u pacientů séropozitivních na autoprotilátky (RF a/nebo anti-CCP)

Pacienti séropozitivní na revmatoidní faktor (RF) a/nebo anti-CCP (anti-Cyclic Citrullinated Peptide), kteří byli léčeni přípravkem MabThera v kombinaci s methotrexátem, vykazovali lepší odpověď v porovnání s pacienty negativními na obě autoprotilátky.

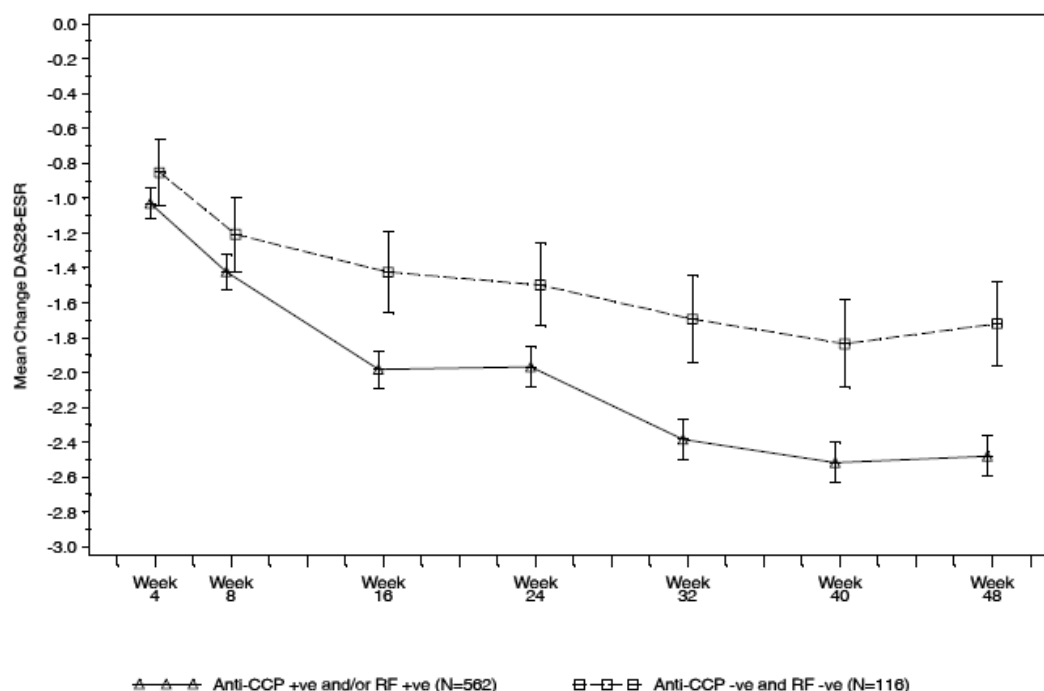
Parametry účinnosti u pacientů léčených přípravkem MabThera byly analyzovány na základě stavu autoprotilátek před zahájením léčby. V týdnu 24 měli pacienti, kteří byli séropozitivní na RF a/nebo anti-CCP v úvodu léčby, významně větší šanci, že dosáhnou odpovědi ACR20 a ACR50, v porovnání se séronegativními pacienty (p = 0,0312 a p = 0,0096) (tabulka 18). Tyto nálezy byly shodné v týdnu 48, kdy séropozitivita autoprotilátek rovněž významně zvyšovala pravděpodobnost dosažení ACR70. V týdnu 48 byla u séropozitivních pacientů 2-3násobně vyšší pravděpodobnost, že dosáhnou ACR odpovědi, ve srovnání s pacienty séronegativními. U séropozitivních pacientů docházelo rovněž k významně většímu poklesu DAS28-ESR v porovnání se séronegativními pacienty (obrázek 1).

Tabulka 18 Shrnutí účinnosti podle stavu autoprotilátek v úvodu léčby

	Týden 24		Týden 48	
	Séropozitivní (n = 514)	Séronegativní (n = 106)	Séropozitivní (n = 506)	Séronegativní (n = 101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
EULAR odpověď (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Průměrná změna DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Hladiny významnosti byly definovány jako *p < 0,05 **p < 0,001, ***p < 0,0001.

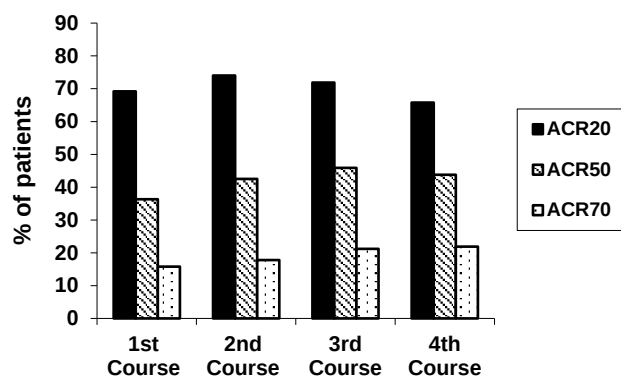
Obrázek 1: Změny DAS28-ESR od výchozích hodnot podle stavu autoprotilátek v úvodu léčby



Dlouhodobá účinnost při opakovaných cyklech léčby

Léčba přípravkem MabThera v kombinaci s methotrexátem vedla při opakovaných cyklech léčby k setrvalému zlepšení klinických objektivních i subjektivních příznaků RA, jak vyplývá z ACR, DAS28-ESR a EULAR odpovědí, které jsou průkazné u všech studovaných populací pacientů (obrázek 2). Bylo pozorováno setrvalé zlepšení fyzických funkcí, což naznačuje HAQ-DI skóre a podíl pacientů, kteří dosáhli MCID pro HAQ-DI.

Obrázek 2: ACR odpovědi ve 4 cyklech léčby (24 týdnů po každém cyklu (na pacienta a návštěvu)) u pacientů s nedostatečnou odpovědí na inhibitory TNF (n = 146)



Klinické laboratorní nálezy

Celkem 392 z 3095 (12,7 %) pacientů s revmatoidní artritidou v klinických studiích s přípravkem MabThera bylo po terapii pozitivně testováno na přítomnost ADA. Tvorba ADA nebyla u většiny pacientů spojena s klinickým zhoršením ani se zvýšeným rizikem reakce na následné infuze. Tvorba ADA může být spojena se zhoršením reakcí na infuzi nebo alergických reakcí, které se objevují po druhé infuzi následného cyklu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem MabThera u všech podskupin pediatrické populace s autoimunitní artritidou. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Klinická účinnost a bezpečnost v léčbě granulomatózy s polyangiitidou (GPA) a mikroskopické polyangiitidy (MPA)

Indukce remise léčby u dospělých

Ve studii 1 GPA/MPA, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii s aktivním komparátorem hodnotící non-inferioritu přípravku bylo zařazeno a léčeno celkem 197 pacientů ve věku 15 let nebo starších se závažnou aktivní GPA (75 %) a MPA (24 %).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě buď perorálním cyklofosfamidem v dávce 2 mg/kg/den podávané denně po dobu 3 - 6 měsíců, nebo k léčbě přípravkem MabThera (375 mg/m²) jednou týdně po dobu 4 týdnů. Všichni pacienti v rameni s cyklofosfamidem dostávali udržovací léčbu azathioprinem v průběhu období následného sledování. Pacienti v obou ramenech dostávali pulsní intravenózní (i.v.) léčbu methylprednisolonem v denní dávce 1000 mg (nebo ekvivalentní dávku jiného glukokortikoidu) po dobu 1 - 3 dnů, po které následovala perorální léčba prednisonem (1 mg/kg/den s maximální dávkou nepřesahující 80 mg/den). Léčba prednisonem musela být ukončena do 6 měsíců od zahájení studijní léčby.

Primárním výsledkem bylo dosažení úplné remise v 6. měsíci definované jako BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis) 0 a vysazení léčby glukokortikoidy. Předem určená hranice non-inferiority pro rozdíl v léčbě byla 20 %. Studie prokázala non-inferioritu přípravku MabThera vůči cyklofosfamidu u úplné remise (CR) v 6. měsíci léčby (tabulka 19).

Účinnost byla pozorována jak u pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním, tak i u pacientů s relabujícím onemocněním (tabulka 20).

Tabulka 19 Procento dospělých pacientů, kteří dosáhli úplné remise v 6. měsíci (intent-to-treat populace*)

	MabThera (n = 99)	Cyklofosfamid (n = 98)	Rozdíl v léčbě (MabThera- Cyklofosfamid)
Výskyt	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1% ^b CI (-3,2 %, 24,3 %) ^a
– CI = interval spolehlivosti – * Nejhorší zaznamenaný případ ^a Non-inferiorita byla prokázána, protože nižší hranice (-3,2 %) byla vyšší než předem stanované hranice non-inferiority (-20 %). ^b 95,1% hladina spolehlivosti odpovídá dalšímu 0,001 alfa k výpočtu průběžné analýzy účinnosti.			

Tabulka 20 Úplná remise v 6. měsíci podle stavu onemocnění

	MabThera	Cyklofosfamid	Rozdíl (CI 95%)
Všichni pacienti	n = 99	n = 98	
Nově diagnostikovaní	n = 48	n = 48	
Relabující	n = 51	n = 50	
Úplná remise			
Všichni pacienti	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2, 24,3)
Nově diagnostikovaní	60,4 %	64,6 %	-4,2 % (-23,6, 15,3)
Relabující	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8, 43,6)

Nejhorší zaznamenaný případ je použit u pacientů s chybějícími údaji.

Úplná remise ve 12 a 18 měsících

Ve skupině léčené přípravkem MabThera dosáhlo úplné remise 48 % pacientů ve 12 měsících a 39 % pacientů v 18 měsících. U pacientů léčených cyklofosfamidem (následovaným azathioprinem k udržení úplné remise) dosáhlo úplné remise 39 % pacientů ve 12 měsících a 33 % pacientů v 18 měsících. Od 12. do 18. měsíce bylo ve skupině léčené přípravkem MabThera pozorováno 8 relapsů, ve srovnání s 4 relapsy ve skupině léčené cyklofosfamidem.

Laboratorní vyšetření

Celkem 23/99 (23 %) pacientů léčených přípravkem MabThera ze studie indukce remise bylo ADA pozitivních do 18. měsíce. Žádný z 99 pacientů léčených přípravkem MabThera nebyl ADA pozitivní při screeningu. Přítomnost ADA neměla žádný zřejmý trend ani negativní vliv na bezpečnost ani účinnost ve studii indukce remise.

Udržovací remisní léčba dospělých

V prospektivní, multicentrické, kontrolované, otevřené studii bylo celkem 117 pacientů (88 s GPA, 24 s MPA a 5 s renálně limitovanou ANCA-asociovanou vaskulitidou) v remisi onemocnění randomizováno do ramena s azathioprinem (59 pacientů) nebo do ramena s přípravkem MabThera (58 pacientů). Zařazení pacienti byli ve věku od 21 do 75 let a měli nově diagnostikované či relabující onemocnění v úplné remisi po kombinované léčbě glukokortikoidy a pulzy cyklofosfamidů. Většina pacientů byla ANCA pozitivní při diagnóze nebo během onemocnění a měla histologicky prokázanou nekrotizující vaskulitidu drobných cév s klinickým fenotypem GPA nebo MPA nebo renálně limitovanou ANCA-asociovanou vaskulitidu nebo obojí.

Léčba k indukci remise zahrnovala prednison podávaný intravenózně podle úsudku zkoušejícího lékaře, kterému u některých pacientů předcházely pulzy methylprednisolonu, a pulzy cyklofosfamidů do dosažení remise po 4 až 6 měsících. V té době - a nejvýše do 1 měsíce po posledním pulzu cyklofosfamidů - byli pacienti randomizováni do ramena s přípravkem MabThera (dvě intravenózní infuze 500 mg s odstupem dvou týdnů [v den 1 a den 15], a poté jedna intravenózní infuze 500 mg každých 6 měsíců po dobu 18 měsíců) nebo do ramena s azathioprinem (podávaným perorálně v dávce 2 mg/kg/den po dobu 12 měsíců, pak 1,5 mg/kg/den po dobu 6 měsíců, a nakonec 1 mg/kg/den po dobu 4 měsíců (s ukončením léčby po těchto 22 měsících)). Dávka prednisonu byla postupně snižována, a následně byla udržována přibližně na 5 mg denně po dobu nejméně 18 měsíců od randomizace. Postupné snižování dávky prednisonu a rozhodnutí o ukončení léčby prednisonem po 18 měsících záviselo na úsudku zkoušejícího lékaře.

Všichni pacienti byli sledováni do 28. měsíce (10 měsíců, resp. 6 měsíců po poslední infuzi přípravku MabThera nebo po poslední dávce azathioprinu). U všech pacientů s počtem CD4+ T lymfocytů nižším než 250/mm³ byla požadována profylaxe pneumonie vyvolané *Pneumocystis jirovecii*.

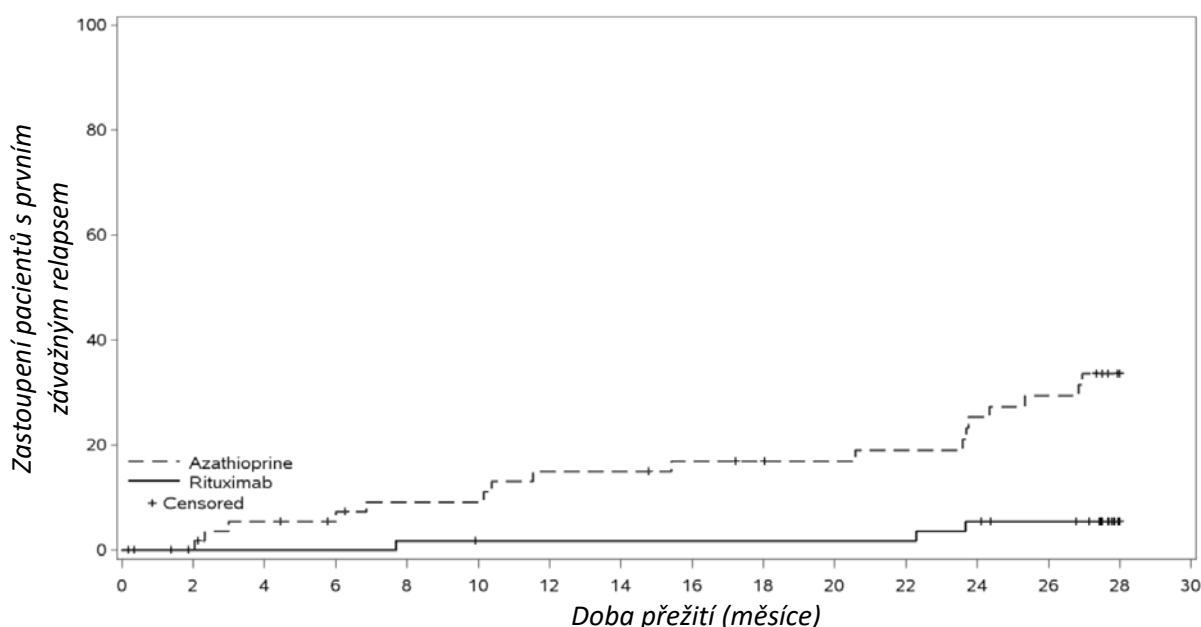
Primárním cílovým parametrem byl výskyt závažných relapsů ve 28. měsíci.

Výsledky

V 28. měsíci se závažný relaps (definovaný jako opakovaný výskyt klinických a/nebo laboratorních projevů vaskulitidy [BVAS > 0], který by mohl vést k orgánovému selhání nebo poškození nebo ohrožení života) vyskytl u 3 pacientů (5 %) ve skupině s přípravkem MabThera a u 17 pacientů (29 %) ve skupině s azathioprinem ($p = 0,0007$). Méně závažné relapsy (bez ohrožení života a bez závažného orgánového poškození) se vyskytly u 7 pacientů (12 %) ve skupině s přípravkem MabThera a u 8 pacientů (14 %) ve skupině s azathioprinem.

Křivky kumulativní míry výskytu ukázaly, že doba do prvního závažného relapsu byla delší u pacientů s přípravkem MabThera od 2. měsíce a byla udržena až do 28. měsíce (obr. 3).

Obrázek 3: Kumulativní míra výskytu prvního závažného relapsu



Počet pacientů se závažným relapsem															
Azathioprin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Počet pacientů s rizikem															
Azathioprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Poznámka: Pacienti bez příhody byli cenzorováni ve 28. měsíci.

Laboratorní vyšetření

V klinickém hodnocení udržovací léčby se ADA vyskytly celkem u 6 ze 34 (18 %) pacientů léčených přípravkem MabThera. Přítomnost ADA neměla žádný zřejmý trend ani negativní vliv na bezpečnost ani účinnost v klinickém hodnocení udržovací léčby.

Pediatrická populace

Studie WA25615 (PePRS) byla multicentrická, otevřená, jednoramenná, nekontrolovaná studie s 25 pediatrickými pacienty (ve věku ≥ 2 až < 18 let) s těžkou, aktivní GPA nebo MPA. Medián věku hodnocených pacientů byl 14 let (rozpětí 6 - 17 let) a většina (20/25 [80 %]) pacientů byla ženského pohlaví. Při zahájení léčby mělo celkem 19 (76 %) pacientů GPA a 6 (24 %) pacientů mělo MPA. Při zahájení studie mělo 18 (72 %) pacientů nově diagnostikované onemocnění (13 pacientů s GPA a 5 pacientů s MPA) a 7 pacientů mělo relabující onemocnění (6 pacientů s GPA a 1 pacient s MPA).

Design studie zahrnoval počáteční 6měsíční fázi indukce remise s nejméně 18měsíčním následným sledováním až celkem 54 měsíců (4,5 let). Před první intravenózní infuzí přípravku MabThera měli pacienti dostat nejméně 3 dávky intravenózního methylprednisolonu (30 mg/kg/den, maximálně 1 g/den). V klinicky indikovaných případech bylo možné podat další denní dávky (maximálně tři) intravenózního methylprednisolonu. Režim indukce remise zahrnoval čtyři intravenózní infuze jednou týdně přípravku MabThera v dávce 375 mg/m² povrchu těla ve studijní dny 1, 8, 15 a 22 v kombinaci s perorálním prednisolonem nebo prednisonem v dávce 1 mg/kg/den (max. 60 mg/den) s postupným snižováním na minimální dávku 0,2 mg/kg/den (max. 10 mg/den) v měsíci 6. Po fázi indukce remise mohli pacienti podle úsudku zkoušejícího lékaře dostat další infuze přípravku MabThera v měsíci 6 nebo po měsíci 6 k udržení PVAS remise a ke kontrole aktivity onemocnění (včetně progresse onemocnění nebo relapsu) nebo k dosažení první remise.

Všech 25 pacientů absolvovalo všechny čtyři intravenózní infuze jednou týdně v rámci 6měsíční fáze indukce remise. Celkem 24 ze 25 pacientů absolvovalo nejméně 18měsíční následné sledování.

Studie měla za cíl zhodnotit bezpečnost, farmakokinetické parametry a účinnost přípravku MabThera u pediatrických pacientů (ve věku ≥ 2 až < 18 let) s GPA nebo MPA. Cíle účinnosti ve studii byly výzkumné a byly v zásadě hodnoceny pomocí skóre aktivity pediatrické vaskulitidy (PVAS) (tabulka 21).

Kumulativní dávka glukokortikoidů (intravenózních a perorálních) v měsíci 6:

Dvacet čtyři z 25 pacientů (96 %) ve studii WA25615 dosáhlo snížení perorálních glukokortikoidů na 0,2 mg/kg/den (nebo méně než nebo rovno 10 mg/den, podle toho, co bylo nižší) v měsíci 6 během protokolem definovaném snížení perorálních steroidů.

Byl zjištěn pokles mediánu celkové spotřeby perorálních glukokortikoidů mezi týdnem 1 (medián = 45 mg prednisonu nebo ekvivalentního množství [mezikvartilové rozpětí IQR 35 - 60]) a měsícem 6 (medián = 7,5 mg [IQR 4 - 10]), který byl následně udržen v měsíci 12 (medián = 5 mg [IQR 2 - 10]) a v měsíci 18 (medián = 5 mg [IQR 1 - 5]).

Následná léčba

Během celkového studijního období pacienti dostávali mezi 4 a 28 infuzemi přípravku MabThera (až 4,5 let [53,8 měsíců]). Pacienti dostávali dávku přípravku MabThera až 375 mg/m² x 4 přibližně každých 6 měsíců podle úsudku zkoušejícího lékaře. Celkem 17 z 25 pacientů (68 %) dostalo další léčbu rituximabem v měsíci 6 nebo po měsíci 6 až do obecného ukončení, 14 z těchto 17 pacientů dostalo další léčbu rituximabem mezi měsícem 6 a měsícem 18.

Tabulka 21 Studie WA25615 (PePRS) - remise v měsíci 1, 2, 4, 6, 12 a 18 podle skóre PVAS

Studijní návštěva	Počet pacientů s odpovědí v remisi podle skóre PVAS* (míra odpovědi [%]) n = 25	95% CI ^a
Měsíc 1	0	0,0 %; 13,7 %
Měsíc 2	1 (4,0 %)	0,1 %; 20,4 %
Měsíc 4	5 (20,0 %)	6,8 %; 40,7 %
Měsíc 6	13 (52,0 %)	(31, 3 %; 72,2 %)
Měsíc 12	18 (72,0 %)	(50,6 %; 87,9 %)
Měsíc 18	18 (72,0 %)	(50,6 %; 87,9 %)
* PVAS 0 a snížení dávky glukokortikoidů na 0,2 mg/kg/den (resp. 10 mg/den, podle toho, co je nižší) při přehodnocení. ^a Parametry účinnosti jsou výzkumné a nebyly předmětem žádných formálních statistických testů. Léčba přípravkem MabThera (375 mg/m ² x 4 infuze) do měsíce 6 byla identická pro všechny pacienty. Následná léčba po měsíci 6 byla na základě úsudku zkoušejícího lékaře.		

Laboratorní vyšetření

Celkem u 4/25 (16 %) pacientů se během celkového studijního období vyskytly ADA. Podle omezených údajů nebyl zjištěn žádný trend v nežádoucích účincích hlášených u pacientů pozitivních na ADA.

Přítomnost ADA neměla žádný zřejmý trend ani negativní vliv na bezpečnost ani účinnost v klinických hodnoceních s pediatrickými pacienty s GPA nebo MPA.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem MabThera u pediatrické populace ve věku < 2 let s těžkou, aktivní GPA nebo MPA. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Klinická účinnost a bezpečnost v léčbě pemfigus vulgaris

Studie 1 PV (ML22196)

Účinnost a bezpečnost přípravku MabThera v kombinaci s krátkodobou, nízkodávkovanou léčbou glukokortikoidy (prednison) u pacientů s nově diagnostikovaným středně těžkým až těžkým pemfigem (74 pacientů s pemfigus vulgaris [PV] a 16 pacientů s pemfigus foliaceus [PF]) hodnotila randomizovaná, otevřená, kontrolovaná, multicentrická studie. Pacienti byli ve věku od 19 do 79 let a dosud neabsolvovali žádnou léčbu pemfigu. V populaci s PV mělo 5 (13 %) pacientů ve skupině s přípravkem MabThera a 3 (8 %) pacientů ve skupině se standardní dávkou prednisonu středně těžké onemocnění a 33 (87 %) pacientů ve skupině s přípravkem MabThera a 33 (92 %) pacientů ve skupině se standardní dávkou prednisonu mělo těžké onemocnění podle definice závažnosti onemocnění pomocí Harmanových kritérií.

Pacienti byli stratifikováni podle výchozí závažnosti onemocnění (středně těžké nebo těžké) a randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě přípravkem MabThera a nízkodávkovaným prednisonem nebo k léčbě standardní dávkou prednisonu. Pacienti randomizovaní do skupiny s přípravkem MabThera dostali v den 1 úvodní intravenózní infuzi přípravku MabThera 1 000 mg v kombinaci s perorálním prednisonem v dávce 0,5 mg/kg/den postupně snižované během 3 měsíců v případě středně těžkého onemocnění nebo v dávce 1 mg/kg/den postupně snižované během 6 měsíců v případě těžkého onemocnění a v den 15 druhou intravenózní infuzi 1 000 mg. Ve 12. a 18. měsíci byly podány udržovací intravenózní infuze přípravku MabThera 500 mg. Pacienti randomizovaní do skupiny se standardní dávkou prednisonu dostali počáteční dávku perorálního prednisonu 1 mg/kg/den postupně snižovanou během 12 měsíců v případě středně těžkého onemocnění nebo 1,5 mg/kg/den postupně

snižovanou během 18 měsíců v případě těžkého onemocnění. Pacienti ve skupině s přípravkem MabThera, u kterých došlo k relapsu, mohli dostat dodatečnou infuzi přípravku MabThera 1 000 mg v kombinaci s opakovaně nasazeným prednisonem nebo se zvýšenou dávkou prednisonu. Udržovací infuze a infuze v případě relapsu byly podány nejdříve 16 týdnů po předchozí infuzi.

Primárním cílem studie byla úplná remise (úplná epitelizace a absence nových a/nebo stávajících lézí) ve 24. měsíci bez použití prednisonu po dobu nejméně dvou měsíců (CRoff po dobu ≥ 2 měsíců).

Výsledky studie 1 PV

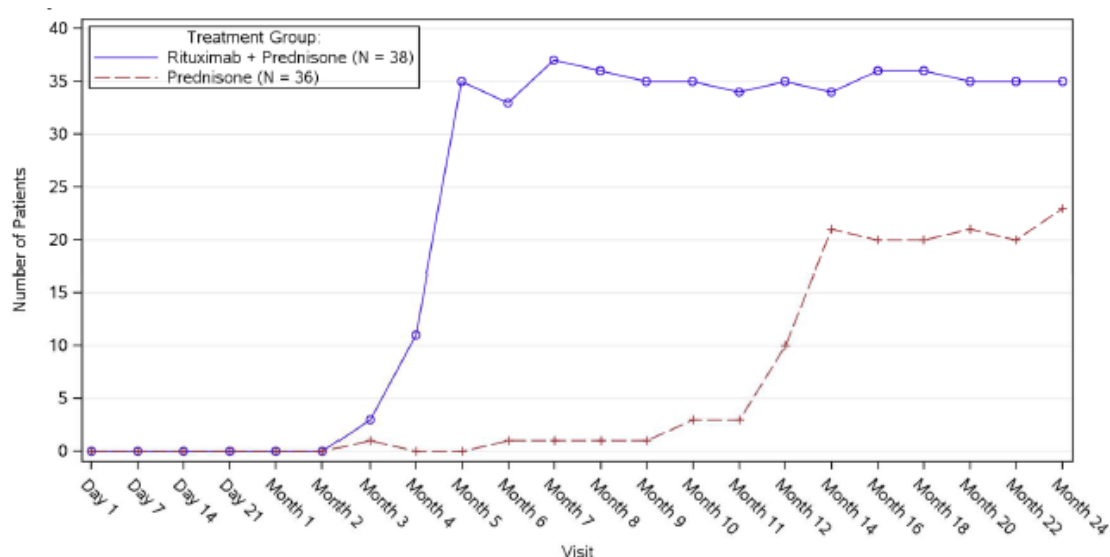
Studie doložila statisticky významné výsledky pro přípravek MabThera a nízkodávkovaný prednison ve srovnání se standardní dávkou prednisonu při dosažení Croff ≥ 2 měsíce ve 24. měsíci u pacientů s PV (viz tabulka 22).

Tabulka 22 Zastoupení pacientů s PV, kteří dosáhli úplné remise bez kortikosteroidů po dobu nejméně 2 měsíců ve 24. měsíci (populace intent-to-treat - PV)

	Rituximab + prednison n = 38	Prednison n = 36	Hodnota p ^a	95% CI ^b
Počet pacientů reagujících na léčbu (výskyt odpovědi [%])	34 (89,5 %)	10 (27,8 %)	< 0,0001	61,7 % (38,4; 76,5)
^a Hodnota p je odvozena z Fisherova exaktního testu se střední korekcí p.				
^b 95% interval spolehlivosti je korigovaný Newcombův interval.				

Počet pacientů léčených rituximabem spolu s nízkodávkovaným prednisonem bez léčby prednisonem nebo na minimální terapii (denní dávka prednisonu 10 mg nebo nižší) ve srovnání s pacienty s prednisonem se standardní dávkou během 24 měsíců léčby vykazuje kortikosteroidy šetřící efekt přípravku MabThera (obrázek 4).

Obrázek 4 Počet pacientů bez kortikosteroidů nebo na minimální terapii (≤ 10 mg/den)



Retrospektivní post-hoc laboratorní hodnocení

Celkem 19 ze 34 (56 %) pacientů s PV léčených přípravkem MabThera bylo ADA pozitivních do 18. měsíce. Klinický význam vytvoření ADA u pacientů s PV léčených přípravkem MabThera je nejasný.

Studie 2 PV (WA29330)

V randomizované, dvojité zaslepené, dvojité matoucí, multicentrické studii s aktivním komparátorem se hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku MabThera ve srovnání s mykofenolát mofetilem (MMF) u pacientů se středně těžkým až těžkým PV, kteří při vstupu do studie dostávali perorální prednison v dávce 60 - 120 mg/den nebo ekvivalent (1,0 - 1,5 mg/kg/den) a dávka jim byla snížena na 60 nebo 80 mg/den v den 1. Pacienti měli potvrzenou diagnózu PV v předchozích 24 měsících a prokázané středně těžké až těžké onemocnění (definované jako celkový Pemphigus Disease Area Index, PDAI, skóre aktivity PDAI ≥ 15).

Jedno sto třicet pět pacientů bylo randomizováno do skupiny s přípravkem MabThera v dávce 1 000 mg podané v den 1, den 15, v týdnu 24 a týdnu 26 nebo s perorálním MMF v dávce 2 g/den po dobu 52 týdnů v kombinaci s perorálním prednisonem v dávce 60 nebo 80 mg s cílem postupného snížení dávky prednisonu na 0 mg/den do týdne 24.

Studie měla za primární cíl účinnosti zhodnotit účinnost přípravku MabThera v týdnu 52 ve srovnání s MMF při dosažení trvalé úplné remise definované jako zahojení ložisek a absence nových aktivních ložisek (tj. skóre aktivity PDAI = 0) při dávce prednisonu 0 mg/den nebo ekvivalentu a udržení této odpovědi po dobu nejméně 16 po sobě jdoucích týdnů během 52týdenního léčebného období.

Výsledky studie 2 PV

Studie prokázala superioritu přípravku MabThera ve srovnání s MMF v kombinaci s postupně vysazenými perorálními kortikosteroidy při dosažení doby CROff ≥ 16 týdnů v týdnu 52 u pacientů s PV (tabulka 23). Většina pacientů v populaci mITT měla nově diagnostikované onemocnění (74 %) a 26 % pacientů mělo etablované onemocnění (onemocnění trvající ≥ 6 měsíců a předchozí léčba PV).

Tabulka 23 Zastoupení pacientů s PV, kteří dosáhli trvalé úplné remise bez kortikosteroidů po dobu nejméně 16 týdnů v týdnu 52 (modifikovaná populace intent-to-treat)

	MabThera (n = 62)	MMF (n = 63)	Rozdíl (95% CI)	Hodnota p
Počet pacientů reagujících na léčbu (výskyt odpovědi [%])	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %; 45,15 %)	< 0,0001
Pacienti s nově diagnostikovaným onemocněním	19 (39,6 %)	4 (9,1 %)		
Pacienti s etablovaným onemocněním	6 (42,9 %)	2 (10,5 %)		
MMF = mykofenolát mofetil. CI = interval spolehlivosti. Pacienti s nově diagnostikovaným onemocněním = onemocnění trvající < 6 měsíců nebo žádná předchozí léčba PV. Pacienti s etablovaným onemocněním = onemocnění trvající ≥ 6 měsíců a předchozí léčba PV. Hodnota p je stanovena podle Cochran a Mantel-Haenszela.				

Analýza všech sekundárních parametrů (včetně kumulativní dávky perorálních kortikosteroidů, celkového počtu relapsů a změny kvality života související se zdravím měřené pomocí dermatologického indexu kvality života, DLQI) ověřila statisticky významné výsledky přípravku MabThera ve srovnání s MMF. Testování sekundárních cílových parametrů bylo kontrolováno z důvodu multiplicity.

Expozice glukokortikoidům

Kumulativní dávka perorálního kortikosteroidu byla významně nižší u pacientů léčených přípravkem MabThera. Medián (min, max) kumulativní dávky prednisonu v týdnu 52 byl 2 775 (450, 22 180) mg ve skupině s přípravkem MabThera ve srovnání s 4 005 (900, 19 920) mg ve skupině s MMF ($p = 0,0005$).

Relaps onemocnění

Celkový počet relapsů byl významně nižší u pacientů ve skupině s přípravkem MabThera ve srovnání s MMF (6 vs. 44, $p < 0,0001$) a nejméně jeden relaps mělo méně pacientů (8,1 % vs. 41,3 %).

Laboratorní vyšetření

Celkem 20 ze 63 (31,7 %) pacientů s PV (19 pacientů s PV vyvolaným léčbou a 1 pacient s PV zhoršeným léčbou) léčených přípravkem MabThera bylo ADA pozitivních v týdnu 52. Přítomnost ADA neměla žádný zřejmý nežádoucí vliv na bezpečnost ani účinnost ve studii 2 PV.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nehodgkinské lymfomy u dospělých pacientů

Na základě populační farmakokinetické analýzy u 298 pacientů s NHL, kteří dostali jednu či více infuzí přípravku MabThera samostatně či v kombinaci s chemoterapií CHOP (použité dávky přípravku MabThera se pohybovaly v rozmezí od 100 do 500 mg/m²), byly hodnoty nespecifické clearance (CL₁), specifické clearance (CL₂) pravděpodobně ovlivněné B-buňkami či nádorovou náloží a centrálním distribučním objemem (V₁) odhadnuty v typické populaci na 0,14 l/den, 0,59 l/den a 2,7 l. Odhadovaná střední hodnota terminálního eliminačního poločasu přípravku MabThera byla 22 dní (rozmezí 6,1 - 52 dní). Vstupní hodnota počtu CD19 pozitivních buněk a velikost měřitelných nádorových ložisek přispěla k jisté variabilitě hodnoty CL₂ pro přípravek MabThera u hodnot získaných od 161 pacientů, kteří dostali intravenózní dávku 375 mg/m² ve 4 týdenních dávkách. Pacienti s vyšším počtem CD19 pozitivních buněk nebo nádorových ložisek měli vyšší hodnotu CL₂. Avšak i po korekci hodnot CL₂ pro počet CD19 pozitivních buněk a velikost nádorových ložisek byla zřejmá interindividuální variabilita. Hodnota V₁ byla ovlivněna hodnotou tělesného povrchu (BSA = body surface area) a terapií CHOP. Tato variabilita hodnoty V₁ (27,1 % a 19,0 %) ovlivněná BSA (1,53 do 2,32 m²) a současnou terapií CHOP byla relativně malá. Věk, pohlaví a stavem tělesné aktivity dle WHO nijak neovlivnily farmakokinetiku přípravku MabThera. Tato analýza naznačuje, že úprava dávky přípravku MabThera by u žádné z testovaných proměnných pravděpodobně nevedla k zásadnímu omezení jeho farmakokinetické variability.

Přípravek MabThera podávaný v dávce 375 mg/m² formou intravenózní infuze ve 4 dávkách s týdenním intervalem 203 pacientům s NHL dosud neléčeným přípravkem MabThera měl za výsledek střední hodnotu C_{max} po čtvrté infuzi 486 µg/ml (rozmezí od 77,5 do 996,6 µg/ml). Rituximab byl zjištěný v séru pacientů 3 - 6 měsíců po ukončení léčby.

Po podání přípravku MabThera v dávce 375 mg/m² ve formě intravenózní infuze v 8 infuzích v týdenních odstupech 37 pacientům s NHL se zvyšovala střední hodnota C_{max} s každou následnou infuzí, v rozpětí od 243 µg/ml (rozmezí 16 - 582 µg/ml) po první infuzi, až do 550 µg/ml (rozmezí 171 - 1177 µg/ml) po osmé infuzi.

Farmakokinetický profil přípravku MabThera podávaného v 6 infuzích v dávce 375 mg/m² v kombinaci s 6 cykly chemoterapie CHOP byl podobný profilu přípravku MabThera podávaného samostatně.

Pediatrickí pacienti s DLBCL/BL/BAL/BLL

V klinickém hodnocení s pediatrickými pacienty s DLBCL/BL/BAL/BLL byla v podskupině 35 pacientů ve věku od 3 let včetně hodnocena farmakokinetika. Farmakokinetika byla srovnatelná u obou věkových skupin (≥ 3 až < 12 let vs. ≥ 12 až < 18 let). Po dvou intravenózních infuzích přípravku MabThera 375 mg/m² v každém ze dvou indukčních cyklů (cyklus 1 a 2), po kterých

následovala jedna intravenózní infuze přípravku MabThera 375 mg/m² v každém konsolidačním cyklu (cyklus 3 a 4), byla maximální koncentrace nejvyšší po čtvrté infuzi (cyklus 2) s geometrickým průměrem 347 µg/ml, po kterém se geometrické průměry maximálních koncentrací snižovaly (cyklus 4: 247 µg/ml). Údolní koncentrace zůstávaly v tomto dávkovacím režimu stabilní (geometrické průměry: 41,8 µg/ml (před dávkou v cyklu 2; po 1 cyklu), 67,7 µg/ml (před dávkou v cyklu 3, po 2 cyklech) a 58,5 µg/ml (před dávkou v cyklu 4, po 3 cyklech)). Medián poločasu eliminace u pediatrických pacientů ve věku od 3 let včetně byl 26 dnů.

Farmakokinetická charakteristika přípravku MabThera u pediatrických pacientů s DLBCL/BL/BAL/BLL byla podobná charakteristice zjištěné u dospělých pacientů s NHL.

U věkové skupiny ≥ 6 měsíců až < 3 roky nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje, nicméně populační farmakokinetický předpoklad potvrzuje srovnatelnou systémovou expozici (AUC, C_{trough}) u této věkové skupiny ve srovnání s ≥ 3 roky (tabulka 24). Menší výchozí velikost nádoru je spojena s vyšší expozicí kvůli nižší na čase závislé clearance, nicméně systémové expozice ovlivněné různými velikostmi nádoru zůstávají v rozmezí expozice, která byla účinná a měla přijatelný bezpečnostní profil.

Tabulka 24 Předpokládané farmakokinetické parametry po podání rituximabu u pediatrických pacientů s DLBCL/BL/BAL/BLL

Věková skupina	≥ 6 měsíců až < 3 roky	≥ 3 až < 12 let	≥ 12 až < 18 let
C _{trough} (µg/ml)	47,5 (0,01 - 179)	51,4 (0,00 - 182)	44,1 (0,00 - 149)
AUC ₁₋₄ cykly (µg*den/ml)	13501 (278 - 31070)	11609 (135 - 31157)	11467 (110 - 27066)

Výsledky jsou uvedeny jako medián (min - max); C_{trough} je před podáním další dávky cyklu 4.

Chronická lymfocytární leukemie

Přípravek MabThera byl podáván pomocí intravenózní infuze v prvním cyklu v dávce 375 mg/m² s následným zvýšením dávky na 500 mg/m² v každém z 5 dalších cyklů v kombinaci s fludarabinem a cyklofosfamidem. Průměrná C_{max} (n = 15) byla 408 µg/ml (rozmezí 97 - 764 µg/ml) po páté infuzi 500 mg/m² a průměrný terminální poločas byl 32 dní (rozmezí 14 - 62 dní).

Revmatoidní artritida

Po podání dvou intravenózních infuzí 1000 mg přípravku MabThera v odstupu dvou týdnů byl průměr terminálního poločasu 20,8 dne (rozmezí 8,58 až 35,9 dne), průměrná systémová clearance 0,23 l/den (rozmezí 0,091 až 0,67 l/den), průměrný distribuční objem v rovnovážném stavu 4,6 l (rozmezí 1,7 až 7,5 l). Populační farmakokinetickou analýzou při použití stejných dat byly získány obdobné průměrné hodnoty systémové clearance (0,26 l) a poločasu (20,4 dne). Z populačních farmakokinetických analýz vyplynulo, že BSA (velikost povrchu těla) a pohlaví byly nejdůležitějšími proměnnými pro vysvětlení variability farmakokinetických parametrů (PK) mezi pacienty. Po úpravě hodnot vzhledem k BSA vykazovali muži větší objem distribuce a rychlejší clearance než ženy. Farmakokinetické rozdíly spojené s pohlavím nebyly považovány za klinicky relevantní a nevyžadovaly úpravu dávky. U pacientů s jaterním poškozením nebo renální nedostatečností nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

Farmakokinetika rituximabu byla hodnocena po podání dvou dávek 500 mg a 1000 mg intravenózně v den 1 a 15 ve čtyřech studiích. Ve všech těchto studiích byla farmakokinetika rituximabu přímo úměrná dávce v celém hodnoceném rozmezí dávek. Průměrná C_{max} sérového rituximabu se po podání první infuze pohybovala v rozmezí 157 až 171 µg/ml při dávce 2 x 500 mg a v rozmezí od 298 do 341 µg/ml při dávce 2 x 1000 mg. Po druhé infuzi se průměrná C_{max} pohybovala v rozmezí od 183 do 198 µg/ml při dávce 2 x 500 mg a v rozmezí od 355 do 404 µg/ml při dávce 2 x 1000 mg. Průměrný terminální poločas eliminace se pohyboval v rozmezí od 15. do 16. dne při dávce 2 x 500 mg a 17 až

21 dnů při dávce 2 x 1000 mg. Průměrná C_{max} byla o 16 až 19 % vyšší po podání druhé infuze v porovnání s první infuzí u obou dávek.

Farmakokinetika rituximabu byla hodnocena po podání dvou dávek 500 mg a 1000 mg i.v. při opakovaném zahájení léčby ve druhém léčebném cyklu. Průměrná C_{max} sérového rituximabu po první infuzi byla 170 až 175 µg/ml při dávce 2 x 500 mg a 317 až 370 µg/ml při dávce 2 x 1000 mg. C_{max} po podání druhé infuze byla 207 µg/ml při dávce 2 x 500 mg a v rozmezí od 377 do 386 µg/ml při dávce 2 x 1000 mg. Průměrný terminální eliminační poločas po druhé infuzi po druhém cyklu byl 19 dnů při dávce 2 x 500 mg a v rozmezí od 21 do 22 dnů při dávce 2 x 1000 mg. PK parametry rituximabu byly srovnatelné v obou cyklech léčby.

U populace s nedostatečnou odpovědí na anti-TNF terapii byly farmakokinetické (PK) parametry po podání stejných dávek rituximabu (2 x 1000 mg i.v., v odstupu 2 týdnů) podobné, s průměrnou maximální sérovou koncentrací 369 µg/ml a průměrným poločasem 19,2 dne.

Granulomatóza s polyangiitidou (GPA) a mikroskopická polyangiitida (MPA)

Dospělá populace

Na základě populační farmakokinetické analýzy údajů od 97 pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou, kteří byli léčeni přípravkem MabThera v dávce 375 mg/m² jednou týdně, celkem 4 dávky, byl odhadovaný medián terminálního eliminačního poločasu 23 dnů (rozmezí 9 - 49 dnů). Průměrná clearance a distribuční objem rituximabu byly 0,313 l/den (rozmezí 0,116 - 0,726 l/den) resp. 4,50 l (rozmezí 2,25 - 7,39 l). Maximální koncentrace během prvních 180 dní (C_{max}), minimální koncentrace v den 180 (C_{180}) a kumulativní plocha pod křivkou po 180 dnech (AUC_{180}) byly (medián [rozmezí]) 372,6 (252,3 - 533,5) µg/ml, 2,1 (0 - 29,3) µg/ml a 10302 (3653 - 21874) µg/ml*dní. Farmakokinetické parametry rituximabu u dospělých pacientů s GPA a MPA se zdají podobné parametrům pozorovaným u pacientů s revmatoidní artritidou.

Pediatrická populace

Na základě populační farmakokinetické analýzy 25 dětí (ve věku 6 - 17 let) s GPA a MPA, které byly léčeny přípravkem MabThera v dávce 375 mg/m² jednou týdně, celkem 4 dávky, byl odhadovaný medián terminálního eliminačního poločasu 22 dnů (rozmezí 11 - 42 dnů). Průměrná clearance a distribuční objem rituximabu byly 0,221 l/den (rozmezí 0,0996 - 0,381 l/den) resp. 2,27 l (rozmezí 1,43 - 3,17 l). Maximální koncentrace během prvních 180 dní (C_{max}), minimální koncentrace v den 180 (C_{180}) a kumulativní plocha pod křivkou po 180 dnech (AUC_{180}) byly (medián [rozmezí]) 382,8 (270,6 - 513,6) µg/ml, 0,9 (0 - 17,7) µg/ml a 9787 (4838 - 20446) µg/ml*dní. Farmakokinetické parametry rituximabu u pediatrických pacientů s GPA nebo MPA byly podobné farmakokinetickým parametrům rituximabu u dospělých pacientů s GPA nebo MPA po zohlednění vlivu plochy povrchu těla na clearance a distribuční objem.

Pemfigus vulgaris

Farmakokinetické (PK) parametry pro dospělé pacienty s PV užívající přípravek MabThera v dávce 1 000 mg ve dnech 1, 15, 168 a 182 jsou shrnuty v tabulce 25.

Tabulka 25 Populační PK pro dospělé pacienty s PV ze studie 2 PV

Parametr	Infuzní cyklus	
	1. cyklus s dávkou 1 000 mg ve dnech 1 a 15 n = 67	2. cyklus s dávkou 1 000 mg ve dnech 168 a 182 n = 67
Konečný poločas (dny) medián (rozpětí)	21,0 (9,3 – 36,2)	26,5 (16,4 – 42,8)
Clearance (l/den) střední hodnota (rozpětí)	391 (159 – 1 510)	247 (128 – 454)
Centrální distribuční objem (l) střední hodnota (rozpětí)	3,52 (2,48 – 5,22)	3,52 (2,48 – 5,22)

PK parametry rituximabu u pacientů s PV byly po prvních dvou dávkách rituximabu (ve dnech 1 a 15, tj. první cyklus) podobné parametrům u pacientů s GPA/MPA a pacientů s RA. Po posledních dvou dávkách (ve dnech 168 a 182, tj. druhý cyklus) se clearance rituximabu snížila, ale centrální distribuční objem se nezměnil.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Rituximab se ukázal jako látka vysoce specifická k CD20 antigenu na B-lymfocytech. Studie prováděné na opicích cynomolgus neprokázaly jiný druh toxicity než očekávanou farmakologickou depleci B-lymfocytů v periferní krvi a v lymfatických tkáních.

Studie vývojové toxicity byly provedeny u opic rodu cynomolgus při podávání dávek do 100 mg/kg (20. - 50. den březosti) a neprokázaly žádnou embryotoxicitu pro plod, která by byla spojena s rituximabem. V závislosti na dávce přípravku však byla pozorována farmakologická deplece B-lymfocytů v lymfatických orgánech plodu, která přetrvávala postnatálně a byla doprovázena snížením hladiny IgG u novorozenech opic. Počet B-lymfocytů se u těchto zvířat vrátil k normální hodnotě během 6 měsíců po narození a nedošlo ke snížené reakci na imunizaci.

Standardní testy pro vyšetření mutagenity nebyly prováděny, neboť tyto testy nejsou pro tento typ molekuly relevantní. Dlouhodobé studie na zvířatech, které by měly určovat karcinogenní potenciál rituximabu, nebyly provedeny. Nebyly provedeny konkrétní studie stanovující účinky rituximabu na fertilitu. V obecných studiích toxicity na opicích cynomolgus nebyly pozorovány žádné škodlivé účinky na reprodukční orgány samců či samic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-citrát (E 331)
Polysorbát 80 (E 433)
Chlorid sodný
Hydroxid sodný (k úpravě pH) (E 524)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) (E 507)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Mezi přípravkem MabThera a vaky z polyvinylchloridu nebo polyethylenu nebo infuzními sety nebyla pozorována inkompatibilita.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Naředěný léčivý přípravek

- Po naředění v roztoku chloridu sodného

Připravený infuzní roztok přípravku MabThera v 0,9% roztoku chloridu sodného je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 30 dnů při teplotě 2 °C - 8 °C a následně pak po dobu dalších 24 hodin při teplotě ≤ 30 °C.

- Po naředění v roztoku D-glukózy

Připravený infuzní roztok přípravku MabThera v 5% roztoku D-glukózy je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C a následně pak po dobu dalších 12 hodin při pokojové teplotě.

Z mikrobiologického hlediska by měl být připravený roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím v zodpovědnosti uživatele a za normálních okolností by doba neměla překročit 24 hodin při 2 °C - 8 °C, pokud nebyl roztok naředěn za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

MabThera 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z bezbarvého borosilikátového skla třídy I, s pryžovou zátkou laminovanou fluororesinem a s hliníkovým uzávěrem s červeným odtrhávacím (flip-off) plastovým víčkem, obsahující 100 mg rituximabu v 10 ml.

Balení obsahuje 2 injekční lahvičky.

MabThera 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z bezbarvého borosilikátového skla třídy I, s pryžovou zátkou laminovanou fluororesinem a s hliníkovým uzávěrem s šedým odtrhávacím (flip-off) plastovým víčkem, obsahující 500 mg rituximabu v 50 ml.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek MabThera je připravený ve sterilní, nepyrogenní lahvičce pro jedno použití bez přísady konzervačních látek.

K přípravě přípravku MabThera použijte sterilní jehlu a injekční stříkačku. Asepticky se natáhne do stříkačky potřebné množství přípravku MabThera a naředí se na vypočítanou koncentraci 1 až 4 mg/ml rituximabu v infuzním vaku obsahujícím sterilní, apyrogenní injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo vodný roztok 5% D-glukózy. Aby se výsledný roztok dobře promíchal, je nutné jemně obrátit vak vzhůru nohama, aby se nevytvořila pěna. Zvláštní péče musí být věnována aseptickým podmínkám při přípravě roztoku, neboť léčebný přípravek neobsahuje žádné antimikrobiální nebo bakteriostatické konzervační látky. Léčebný přípravek k parenterálnímu použití by měl být ještě před aplikací vizuálně zkontrolován z hlediska obsahu pevných částic a změny barvy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

MabThera 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg koncentrát pro infuzní roztok
EU/1/98/067/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. června 1998
Datum posledního prodloužení registrace: 20. května 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MabThera 1400 mg subkutánní injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 120 mg rituximabu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 1400 mg/11,7 ml rituximabu.

Rituximab je genetickým inženýrstvím získaná chimérická myší/lidská monoklonální protilátka. Jde o glykosylovaný imunoglobulin s lidskou IgG1 konstantní částí, zatímco variabilní části lehkých a těžkých řetězců jsou myšího původu. Protilátka je produkována suspenzí uměle kultivovaných savčích buněk (ovariální buňky čínských křečků) a je purifikována afinitní chromatografií a iontoměničem. Případně přítomné viry jsou v průběhu výroby odstraněny a inaktivovány.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý až opalizující, bezbarvý až nažloutlý roztok s pH 5,2 - 5,8 a osmolalitou 300 - 400 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek MabThera se používá u dospělých pacientů k léčbě ne Hodgkinských lymfomů (NHL):

Přípravek MabThera je indikován k léčbě dosud neléčených pacientů s folikulárním lymfomem III. a IV. klinického stádia v kombinaci s chemoterapií.

Udržovací léčba přípravkem MabThera je indikována k léčbě pacientů s folikulárním lymfomem, kteří odpovídají na indukční léčbu.

Přípravek MabThera je v kombinaci s chemoterapií CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon) indikován k léčbě pacientů s CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným ne Hodgkinským maligním lymfomem z B-buněk.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek MabThera má být podáván pod pečlivým dohledem zkušeného zdravotnického pracovníka a v prostředí, kde je okamžitě dostupné úplné vybavení pro resuscitaci (viz bod 4.4).

Před každým podáním přípravku MabThera je vždy třeba podat premedikaci, kterou tvoří antipyretikum a antihistaminikum, např. paracetamol a difenhydramin.

Pokud není přípravek MabThera při léčbě ne Hodgkinských lymfomů podáván v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím glukokortikoidy, má být zvážena premedikace glukokortikoidy.

Dávkování

Doporučenou dávkou přípravku MabThera pro subkutánní podání používaná u dospělých pacientů je subkutánní injekce v pevně stanovené dávce 1400 mg bez ohledu na velikost tělesného povrchu pacienta.

Před zahájením léčby přípravkem MabThera subkutánní injekce, musí být předem vždy všem pacientům podána plná dávka přípravku MabThera intravenózní infuzí, s použitím přípravku MabThera pro intravenózní podání (viz bod 4.4).

Pokud pacienti nebyli schopni přijmout jednu plnou dávku intravenózní infuze přípravku MabThera před přechodem na jiný typ podání, má se u nich v následných cyklech nadále podávat přípravek MabThera pro intravenózní podání, dokud není plná intravenózní dávka úspěšně podána. Z tohoto důvodu je přechod na přípravek MabThera pro subkutánní podání možný až v druhém nebo následných cyklech léčby.

Je důležité zkontrolovat označení přípravku a ujistit se, že je podávána správná forma přípravku (pro intravenózní nebo subkutánní podání) a síla, která byla pacientovi předepsána.

Přípravek MabThera pro subkutánní podání není určený k intravenóznímu podání a má být podán pouze subkutánní injekcí. Síla 1400 mg je určena pouze pro subkutánní podání u ne Hodgkinského lymfomu (NHL).

Folikulární ne Hodgkinský lymfom

Kombinovaná léčba

Doporučená dávka přípravku MabThera v kombinaci s chemoterapií v rámci indukční léčby pacientů s dosud neléčeným nebo relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem je: první cyklus s přípravkem MabThera pro intravenózní podání 375 mg/m² tělesného povrchu, dále s následujícími cykly s přípravkem MabThera pro subkutánní podání injektovaný v pevně stanovené dávce 1400 mg, až do celkového počtu 8 cyklů.

Přípravek MabThera má být podáván v den 1 každého cyklu chemoterapie, po podání glukokortikoidu, pokud je součástí chemoterapeutického režimu.

Udržovací léčba

- Dosud neléčený folikulární lymfom

Doporučená dávka přípravku MabThera pro subkutánní podání v udržovací léčbě pacientů s dosud neléčeným folikulárním lymfomem, kteří odpověděli na indukční léčbu, je: 1400 mg jednou za 2 měsíce (zahájení udržovací léčby 2 měsíce po poslední dávce indukční léčby) do progresse nemoci či nejdéle po dobu dvou let (12 podání celkem).

- Relabující/refrakterní folikulární lymfom

Doporučená dávka přípravku MabThera pro subkutánní podání v udržovací léčbě pacientů s relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem, kteří odpověděli na indukční léčbu, je: 1400 mg jednou za 3 měsíce (zahájení udržovací léčby 3 měsíce po poslední dávce indukční léčby) do progresse nemoci či nejdéle po dobu dvou let (8 podání celkem).

Difúzní velkobuněčný ne Hodgkinský lymfom z B-buněk

Přípravek MabThera má být použit v kombinaci s chemoterapií CHOP. Doporučená dávka přípravku je: první cyklus, přípravek MabThera pro intravenózní podání: 375 mg/m² tělesného povrchu, dále následující cykly s přípravkem MabThera pro subkutánní podání injektovaný v pevně stanovené dávce 1400 mg. Celkem: 8 cyklů.

Přípravek MabThera se podává 1. den každého z chemoterapeutických cyklů po intravenózní infuzi glukokortikoidu, který je součástí režimu CHOP.

Bezpečnost a účinnost přípravku MabThera v kombinaci s jinými chemoterapeutickými režimy v léčbě difúzního B-velkobuněčného lymfomu nebyly dosud stanoveny.

Úprava dávkování v průběhu léčby

Snížení dávky přípravku MabThera se nedoporučuje. Při kombinaci přípravku MabThera s chemoterapií je třeba dávku chemoterapeutika snížit podle standardních pravidel (viz bod 4.8).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku MabThera u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

U pacientů ve věku nad 65 let není zapotřebí žádná úprava dávkování.

Způsob podání

Subkutánní injekce:

Přípravek MabThera 1400 mg pro subkutánní podání má být podáván pouze subkutánní injekcí po dobu přibližně 5 minut. Jehla podkožní injekce musí být ihned před podáním pouze připojena k injekční stříkačce, aby se zabránilo případnému ucpání jehly.

Přípravek MabThera pro subkutánní podání má být injektován subkutánně do břišní stěny a nikdy nemá být podán do oblastí, kde je kůže zarudlá, kde je modřina, kde je kůže citlivá, ztvrdlá nebo do jiných částí těla, kde jsou mateřská znaménka nebo jizvy.

Nejsou dostupné žádné údaje o podávání injekce do jiných částí těla, proto injekce mají být výhradně podávány do břišní stěny.

Pokud jsou během léčebné kúry přípravkem MabThera pro subkutánní podání podávány jiné léčivé přípravky pro subkutánní podání, injekce mají být podány pokud možno do jiné oblasti.

Je-li podání injekce přerušeno, může být injekce znovu podána do stejného místa nebo do jiné oblasti, pokud je to vhodné.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na myší bílkoviny či vorhyaluronidasu alfa.

Aktivní, závažné infekce (viz bod 4.4).

Pacienti se závažným útlumem imunitního systému.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Informace uvedené v bodě 4.4 se vztahují k použití přípravku MabThera pro subkutánní podání ve schválených indikacích *Léčba ne Hodgkinských lymfomů (síla 1400 mg)* a *Léčba chronické lymfocytární leukemie (síla 1600 mg)*. Pro informace týkající se dalších indikací, prosím, použijte SPC MabThera pro intravenózní podání.

Užití přípravku MabThera pro subkutánní podání v monoterapii u pacientů s folikulárním lymfomem III. a IV. klinického stádia, kteří jsou chemorezistentní nebo se nacházejí ve druhém či dalším relapsu po chemoterapii, není doporučeno, neboť bezpečnost subkutánního podání jednou týdně nebyla stanovena.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Použití přípravku MabThera může souviset se zvýšeným rizikem progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Pacienti musí být v pravidelných intervalech sledováni pro jakékoli nové nebo zhoršující se neurologické symptomy nebo příznaky, které by mohly naznačovat PML. V případě podezření na PML musí být další podávání přípravku pozastaveno, dokud není diagnóza PML vyloučena. Lékař by měl vyhodnotit stav pacienta, aby bylo možno určit, zda příznaky ukazují na neurologickou dysfunkci, a v kladném případě, zda příznaky ukazují na PML. Dle klinické indikace by měla být zvážena konzultace s neurologem.

Při jakýchkoli pochybnostech by měla být zvážena další vyšetření včetně magnetické rezonance, přednostně s kontrastem, vyšetření mozkomíšního moku na JC virovou DNA a opakované neurologické vyšetření.

Lékař by měl věnovat zvláštní pozornost symptomům, které naznačují PML, ale kterých si pacient nemusí všimnout (např. kognitivní, neurologické nebo psychiatrické symptomy). Nemocnému by mělo být doporučeno, aby o léčbě informoval svého partnera nebo osobu, která o něho pečuje, protože ti si mohou všimnout příznaků, které sám nemocný nezaznamená.

Pokud dojde ke vzniku PML, podávání přípravku MabThera musí být trvale ukončeno.

Po rekonstituci imunitního systému u imunosuprimovaných nemocných s PML bylo možno pozorovat stabilizaci nebo zlepšení. Nadále není známo, zda časná detekce PML a ukončení léčby přípravkem MabThera může vést k podobné stabilizaci či zlepšení.

Infuze/reakce související s infuzí

Podání přípravku MabThera je spojeno s reakcemi souvisejícími s infuzí, které mohou souviset s uvolněním cytokinů a/nebo dalších chemických mediátorů. Syndrom z uvolnění cytokinů může být klinicky nerozeznatelný od akutních hypersenzitivních reakcí.

Tento soubor reakcí, které zahrnují syndrom z uvolnění cytokinů, syndrom nádorového rozpadu a anafylaktické či hypersenzitivní reakce, je popsán níže. Reakce nejsou specificky spojené s cestou podání přípravku MabThera a lze je pozorovat u obou forem.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, které končily úmrtím, při použití přípravku MabThera pro intravenózní podání s nástupem během 30 minut až 2 hodin po zahájení první intravenózní infuze přípravkem MabThera. Ty byly charakterizovány plicními příhodami a v některých případech zahrnovaly rychlý rozpad nádoru s rysy syndromu nádorového rozpadu, navíc horečku, zimnici, třesavku, hypotenzi, kopřivku, angioedém a další symptomy (viz bod 4.8).

Těžký syndrom z uvolnění cytokinů je charakterizován těžkou dušností, často doprovázenou bronchospasmem a hypoxií, dále horečkou, zimnicí, třesavkou, urtikou a angioedémem. Tento syndrom může být spojen s některými příznaky syndromu z rozpadu tumoru, jako jsou hyperurikémie, hyperkalémie, hypokalcémie, hyperfosfatémie, akutní renální selhání, zvýšení laktát dehydrogenázy (LDH), a může být spojen s akutním respiračním selháním a úmrtím pacienta. Akutní respirační

selhání může být provázáno plicní intersticiální infiltrací nebo edémem plic, viditelným na rentgenovém vyšetření. Tento syndrom se často objevuje v průběhu jedné až dvou hodin po zahájení první infuze. U pacientů s anamnézou plicní insuficience nebo u pacientů s nádorovou infiltrací plic je větší nebezpečí nepříznivého průběhu, a proto by tyto pacienti měli být léčeni se zvýšenou opatrností. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji těžkého syndromu z uvolnění cytokinů, musí být infuze okamžitě zastavena (viz bod 4.2) a musí u nich být zahájena intenzivní symptomatická léčba. Vzhledem k tomu, že počáteční zlepšení klinických příznaků může být následováno opětovným zhoršením celkového stavu, měli by být pacienti pečlivě monitorováni až do doby, kdy projevy syndromu z rozpadu tumoru a plicní infiltrace vymizí nebo tento syndrom je vyloučen. Další pokračování léčby po úplném vymizení příznaků vedlo vzácně k opakování těžkého syndromu z uvolnění cytokinů.

Pacienti s velkou nádorovou zátěží nebo s vysokým počtem ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulujících maligních buněk, u kterých může být zvýšené riziko zejména těžkého syndromu z uvolnění cytokinů, mají být léčeni s nejvyšší opatrností. Tito pacienti mají být velmi pečlivě monitorováni v průběhu první infuze. U těchto pacientů je třeba zvážit snížení rychlosti při podávání první infuze nebo rozdělení dávky v prvním a jakémkoli následujícím cyklu léčby do dvou dnů, pokud je počet lymfocytů stále $> 25 \times 10^9/l$.

Po intravenózním podání bílkovin pacientům byly hlášeny anafylaktické nebo jiné hypersenzitivní reakce. Na rozdíl od syndromu z uvolnění cytokinů se skutečná hypersenzitivní reakce objevuje typicky během několika minut po zahájení infuze. Pro případ rozvoje alergické reakce v průběhu podávání přípravku MabThera, musí být léčiva užívaná k léčbě hypersenzitivní reakce, např. epinefrin (adrenalin), antihistaminika a glukokortikoidy, ihned k dispozici. Klinické příznaky anafylaktické reakce mohou být podobné klinickým příznakům syndromu z uvolnění cytokinů (viz výše). Reakce z precitlivělosti byly hlášeny méně často než reakce vznikající v souvislosti s uvolněním cytokinů.

Dalšími reakcemi hlášenými v některých případech byly infarkt myokardu, fibrilace síní, plicní edém a akutní reverzibilní trombocytopenie.

Vzhledem k tomu, že se v průběhu podání přípravku MabThera může objevit hypotenze, má být zváženo přechodné vysazení antihypertenziv 12 hodin před podáním přípravku MabThera.

Nežádoucí reakce všech typů vznikající v souvislosti s podáním infuze byly pozorovány u 77 % pacientů léčených přípravkem MabThera pro intravenózní podání (včetně syndromu z uvolnění cytokinů doprovázeného hypotenzí a bronchospasmem u 10 % pacientů), viz bod 4.8. Tyto symptomy jsou obvykle reverzibilní po přerušení infuze přípravku a po podání antipyretik, antihistaminik, a podle potřeby po podání kyslíku, infuze fyziologického roztoku nebo bronchodilatancií a glukokortikoidů. Těžké reakce při syndromu z uvolnění cytokinů - viz výše.

Reakce související s podáním byly v klinických studiích pozorovány až u 50 % pacientů léčených přípravkem MabThera pro subkutánní podání. Reakce, které se objevovaly v průběhu 24 hodin po subkutánní injekci, zahrnovaly především erytém pruritus, vyrážku a reakce v místě vpichu injekce, jako např. bolest, otok a zarudnutí a obecně byly mírné až středně závažné (stupeň 1 nebo 2) a byly přechodného charakteru (viz bod 4.8).

V klinických studiích byly lokální kožní reakce velmi časté u pacientů, kterým byl podáván subkutánní přípravek MabThera. Příznaky zahrnovaly bolest, otok, induraci, krvácení, erytém, pruritus a vyrážku (viz bod 4.8). Některé lokální kožní reakce se objevily po více než 24 hodinách po subkutánním podání přípravku MabThera. Většina lokálních kožních reakcí pozorovaných následně po podání přípravku MabThera pro subkutánní podání byly mírné až středně závažné a vymizely bez jakékoli specifické léčby.

Před zahájením léčby přípravkem MabThera subkutánní injekce, musí být předem vždy všem pacientům podána plná dávka přípravku MabThera intravenózní infuzí, s použitím přípravku MabThera pro intravenózní podání. Nejvyšší riziko výskytu reakcí spojených s podáním bylo obecně

pozorováno v cyklu 1. Tím, že léčba je zahájena přípravkem MabThera pro intravenózní podání, lze lépe koordinovat reakce na podání pomalou intravenózní infuzí nebo přerušením intravenózní infuze.

Pokud pacienti nebyli schopni přijmout jednu plnou dávku intravenózní infuze přípravku MabThera před přechodem na jiný typ podání, má se u nich v následných cyklech nadále podávat přípravek MabThera pro intravenózní podání, dokud není plná intravenózní dávka úspěšně podána. Z tohoto důvodu je přechod na přípravek MabThera pro subkutánní podání možný až v druhém nebo následných cyklech léčby.

Stejně jako u intravenózní lékové formy, přípravek MabThera pro subkutánní podání má být podáván v prostředí, kde je okamžitě dostupné úplné vybavení pro resuscitaci a má být podáván pod pečlivým dohledem zkušeného zdravotnického pracovníka. Před každým podáním přípravku MabThera pro subkutánní podání se má vždy podat premedikace tvořená analgetikem/antipyretikem a antihistaminikem. Současně má být zvážena premedikace glukokortikoidy.

Pacienti mají být pozorováni alespoň 15 minut po subkutánním podání přípravku MabThera. Delší interval může být vhodný u pacientů se zvýšeným rizikem hypersenzitivních reakcí.

Pacienti mají být poučeni, aby ihned kontaktovali svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou příznaky připomínající závažnou hypersenzitivitu nebo syndrom z uvolnění cytokinů kdykoli po podání léčivého přípravku.

Srdeční poruchy

U pacientů léčených přípravkem MabThera se objevily angina pectoris, srdeční arytmie typu fibrilace či flutter síní, srdeční selhání a/nebo infarkt myokardu. Pacienti s anamnézou srdečního onemocnění a/nebo kardiotoxickou chemoterapií mají proto být pečlivě monitorováni.

Hematologická toxicita

Přestože MabThera v monoterapii nepůsobí myelosupresivně, je u nemocných s počtem neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ a/nebo trombocytů $< 75 \times 10^9/l$ potřeba opatrnosti, vzhledem k tomu, že u této skupiny nemocných jsou jen malé zkušenosti s podáním přípravku MabThera. Přípravek MabThera byl podán 21 nemocným, kteří podstoupili autologní transplantaci kostní dřeně nebo jinak rizikovým nemocným s předpokládanou redukovanou funkcí kostní dřeně, aniž by byla vyvolána myelotoxicita.

Během léčby přípravkem MabThera je třeba pravidelně kontrolovat kompletní krevní obraz, včetně počtu neutrofilů a trombocytů.

Infekce

Během léčby přípravkem MabThera se mohou objevit závažná infekční onemocnění, včetně onemocnění vedoucích k úmrtí (viz bod 4.8). Přípravek MabThera nemá být podáván pacientům s aktivním, závažným infekčním onemocněním (např. tuberkulózou, sepsí a oportunními infekcemi, viz bod 4.3).

Lékaři mají pečlivě zvážit použití přípravku MabThera u pacientů s anamnézou opakovaných či chronických infekčních onemocnění či u pacientů s průvodními chorobami, které by mohly u pacientů dále přispět k náchylnosti k závažným infekčním chorobám (viz bod 4.8).

U pacientů léčených přípravkem MabThera byly hlášeny případy reaktivace hepatitidy B, včetně fulminantní hepatitidy s následným úmrtím. Většina těchto pacientů byla rovněž léčena cytotoxickou chemoterapií. U všech pacientů má být před zahájením léčby přípravkem MabThera proveden screening na virus hepatitidy B (HBV). Screening má minimálně zahrnovat vyšetření HbsAg-statusu a HbcAb-statusu. Tato vyšetření mohou být doplněna dalšími vhodnými vyšetřeními v souladu s lokálními postupy. Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidy B nesmí být léčeni přípravkem MabThera. Pacienti se sérologicky pozitivní hepatitidou B (buď HBsAg nebo HbcAb) mají být před

zahájením léčby odesláni na odborné vyšetření k hepatologovi, v průběhu léčby mají být tito pacienti pečlivě sledováni a léčeni v souladu s lokálními medicínskými postupy k prevenci reaktivace hepatitidy B.

U pacientů s NHL byly po uvedení přípravku MabThera na trh velmi vzácně hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.8). Většina pacientů dostávala rituximab v kombinaci s chemoterapií nebo jako součást transplantace krvetvorných kmenových buněk.

Po použití rituximabu byly hlášeny případy meningoencefalitidy způsobené enteroviry, a to včetně úmrtí.

Falešně negativní sérologické testování infekcí

Z důvodu rizika falešně negativního sérologického testování infekcí mají být v případě pacientů s příznaky, které nasvědčují vzácnému infekčnímu onemocnění, např. West Nile viru (západonilské horečky) a neuroborrelióze, zváženy alternativní diagnostické nástroje.

Očkování

Bezpečnost očkování živými virovými vakcínami po léčbě přípravkem MabThera nebyla u pacientů s NHL studována a očkování živými virovými vakcínami není doporučeno. Pacienti léčení přípravkem MabThera mohou podstoupit očkování neživými vakcínami; účinnost očkování neživými vakcínami však může být nižší. V nerandomizované studii měli pacienti s relapsem nízké maligního NHL léčení monoterapií přípravkem MabThera pro intravenózní podání ve srovnání se zdravými kontrolami nižší odpověď na přeočkování tetanem (16 % vs. 81 %) a očkování látkou Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs. 69 % při zjišťování dvojnásobného vzestupu titru protilátek).

Průměrné hodnoty titrů protilátek proti panelu antigenů (Streptococcus pneumoniae, chřipka A, příušnice, zarděnky, plané neštovice) byly udrženy nejméně 6 měsíců po léčbě přípravkem MabThera.

Kožní reakce

Byly popsány závažné kožní reakce, jako je například toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevensův-Johnsonův syndrom, některé končící fatálně (viz bod 4.8). V případě výskytu takovéto příhody, s podezřením na souvislost s podáním přípravku MabThera, má být léčba trvale ukončena.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 7,02 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce o objemu 15 ml, což odpovídá 0,6 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V současné době jsou k dispozici pouze omezené údaje o možných lékových interakcích s přípravkem MabThera.

Při současném podávání přípravku MabThera s fludarabinem nebo cyklofosfamidem, nebyl pozorován žádný účinek na jejich farmakokinetiku. Kromě toho nebyl pozorován žádný zjevný účinek fludarabinu a cyklofosfamidu na farmakokinetiku přípravku MabThera.

Nemocní s protilátkami proti myším bílkovinám (HAMA) nebo s protilátkami proti léku (ADA) mohou mít hypersenzitivní nebo alergické reakce při podání jiných diagnostických nebo léčebných monoklonálních protilátek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k tomu, že rituximab zůstává v těle pacientů s deplecí B-buněk po delší dobu, musí ženy ve fertilním věku během léčby přípravkem MabThera a 12 měsíců po jejím ukončení používat efektivní antikoncepční metody.

Těhotenství

Je známo, že imunoglobuliny IgG přecházejí přes placentární bariéru.

Počet B-lymfocytů u lidských novorozenců po podání přípravku MabThera matce nebyl v klinických hodnoceních studován. Neexistují žádné dostatečné a dobře kontrolované údaje ze studií u těhotných žen, avšak u některých dětí narozených matkám vystaveným v průběhu těhotenství přípravku MabThera byla hlášena přechodná deplece B-buněk a lymfocytopenie. Podobné účinky byly pozorovány ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3). Z těchto důvodů by neměla být MabThera podávána těhotným ženám s výjimkou situace, kdy možný prospěch převáží potencionální riziko.

Kojení

Omezené údaje o vylučování rituximabu do mateřského mléka nasvědčují velmi nízkým koncentracím rituximabu v mléce (relativní dávka pro kojence méně než 0,4 %). Několik případů následného sledování kojených dětí popisují normální růst a vývoj až do 2 let. Protože ale tyto údaje jsou omezené a dlouhodobé výsledky kojených dětí zůstávají neznámé, kojení se během léčby rituximabem a optimálně po dobu 6 měsíců po léčbě rituximabem nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly škodlivé účinky rituximabu nebo rekombinantní vorhyaluronidasy alfa (rHuPH20) na reprodukční orgány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly prováděny žádné studie hodnotící účinky přípravku MabThera na schopnost řídit a obsluhovat stroje, nicméně farmakologická aktivita a dosud hlášené nežádoucí účinky naznačují, že přípravek MabThera nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Informace uvedené v tomto bodě se vztahují k použití přípravku MabThera v onkologii. Pro informace týkající se autoimunitních indikací, prosím, použijte SPC přípravku MabThera pro intravenózní podání.

Shrnutí bezpečnostního profilu

V průběhu klinického programu vývoje byl bezpečnostní profil přípravku MabThera pro subkutánní podání srovnatelný s intravenózní lékovou formou, s výjimkou lokálních kožních reakcí. Lokální kožní reakce, včetně reakcí v místě vpichu injekce, byly u pacientů léčených přípravkem MabThera pro subkutánní podání velmi časté. Ve studii fáze III SABRINA (BO22334) byly lokální kožní reakce hlášeny až u 20 % pacientů, kterým byl podáván přípravek MabThera pro subkutánní podání. Nejčastější lokální kožní reakcí v rameni s přípravkem MabThera pro subkutánní podání byl erytém v místě vpichu injekce (13 %), bolest v místě vpichu injekce (7 %) a edém v místě vpichu injekce (4 %). S výjimkou jednoho pacienta, u kterého se vyskytla lokální kožní reakce stupně 3 (vyrážka v místě vpichu injekce) po prvním podání přípravku MabThera pro subkutánní podání (cyklus 2), byly reakce po subkutánním podání mírné či středně závažné. Lokální kožní reakce jakéhokoli stupně v rameni s přípravkem MabThera pro subkutánní podání byly nejčastější během prvního cyklu

subkutánního podání (cyklus 2), následovaném druhým cyklem, a výskyt těchto reakcí se snižoval po podání následujících injekcí.

Nežádoucí účinky hlášené při použití přípravku MabThera pro subkutánní podání

Riziko akutních reakcí souvisejících s podáním subkutánní formy přípravku MabThera bylo hodnoceno ve 2 otevřených studiích, do kterých byli zařazeni pacienti s folikulárním lymfomem léčení indukční i udržovací léčbou (SABRINA/BO22334) a pouze udržovací léčbou (SparkThera/BP22333). Ve studii SABRINA byly závažné reakce (stupně ≥ 3) související s podáním subkutánní formy přípravku MabThera hlášeny u 2 pacientů (2 %). Tyto příhody, vyrážka v místě vpichu injekce a sucho v ústech, byly stupně 3.

Ve studii SparkThera nebyly hlášeny žádné závažné reakce související s podáním přípravku.

Nežádoucí účinky hlášené při použití přípravku MabThera pro intravenózní podání

Zkušenosti u nehodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie

Celkový bezpečnostní profil přípravku MabThera je u nehodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie založen na údajích pacientů z klinických studií a po uvedení přípravku na trh. Tito pacienti byli léčeni buď přípravkem MabThera v monoterapii (jako indukční léčbou nebo udržovací léčbou po indukční léčbě), nebo v kombinaci s chemoterapií.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky u pacientů, kteří dostávali přípravek MabThera, byly reakce související s podáním infuze, které se u většiny pacientů objevily v průběhu první infuze. Incidence příznaků souvisejících s podáním infuze se významně snižuje u následujících infuzí a po osmi dávkách přípravku MabThera je nižší než 1 %.

K infekčním příhodám (zejména bakteriálním a virovým) došlo u přibližně 30 - 55 % pacientů v průběhu klinických studií u pacientů s nehodgkinskými lymfomy a u 30 - 50 % pacientů v klinických studiích u pacientů s CLL.

Nejčastěji hlášenými nebo pozorovanými závažnými nežádoucími účinky byly:

- Reakce související s podáním infuze (včetně syndromu z uvolnění cytokinů, syndromu z rozpadu tumoru), viz bod 4.4.
- Infekce, viz bod 4.4.
- Kardiovaskulární poruchy, viz bod 4.4.

Dalšími závažnými hlášenými nežádoucími účinky byly reaktivace hepatitidy B a PML (viz bod 4.4).

Četnosti nežádoucích účinků, které byly hlášeny v souvislosti s podáním samotného přípravku MabThera nebo v kombinaci s chemoterapií, jsou shrnuty v tabulce 1. Četnosti jsou uvedeny jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Ve všech skupinách četností jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky, které byly zjištěny pouze po uvedení přípravku na trh a u nichž nelze určit četnost, jsou uvedeny jako „není známo“, viz poznámky pod čarou.

Tabulka 1 **Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh u pacientů s ne Hodgkinským lymfomem a CLL léčených přípravkem MabThera monoterapií/udržovací léčbou nebo v kombinaci s chemoterapií**

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	bakteriální infekce, virové infekce, *bronchitida	sepsa, *pneumonie, *febrilní infekce, *herpes zoster, *infekce dýchacích cest, plísňové infekce, infekce neznámého původu, *akutní bronchitida, *sinusitida, hepatitida B ¹		závažné virové infekce ² , pneumonie vyvolaná <i>Pneumocystis jirovecii</i>	progresivní multifokální leukoencefalopatie	meningoencefalitida způsobená enteroviry ^{2,3}
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie, leukopenie, *febrilní neutropenie, *trombocytopenie	anémie, *pancytopenie, *granulocytopenie	poruchy srážlivosti, aplastická anémie, hemolytická anémie, lymfadenopatie		přechodný vzestup hladin sérových IgM ⁴	pozdní neutropenie ⁴
Poruchy imunitního systému	reakce spojené s infuzí ⁵ , angioedém	hypersenzitivita		anafylaxe	syndrom rozpadu nádoru, syndrom z uvolnění cytokinů ⁵ , sérová nemoc	akutní reverzibilní trombocytopenie související s podáním infuze ⁵
Poruchy metabolismu a výživy		hyperglykémie, pokles hmotnosti, periferní edém, otok obličeje, vzestup LDH, hypokalcémie				
Psychiatrické poruchy			deprese, nervozita			
Poruchy nervového systému		parestézie, hypestézie, agitovanost, nespavost, vasodilatace, závrať, úzkost	porucha vnímání chuti		periferní neuropatie, paresa lícního nervu ⁶	kraniální neuropatie, jiné smyslové poruchy ⁶
Poruchy oka		poruchy slzení, konjunktivitida			závažná porucha zraku ⁶	
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus, bolest uší				porucha sluchu ⁶
Srdeční poruchy		*infarkt myokardu ^{5 a 7} , arytmie, *fibrilace síní, tachykardie, *srdeční porucha	*levostranné srdeční selhání, *supraventrikulární tachykardie, *komorová tachykardie, *angína pectoris, *ischemie myokardu, bradykardie	závažné kardiální poruchy ^{5 a 7}	srdeční selhání ^{5 a 7}	

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Cévní poruchy		hypertenze, ortostatická hypotenze, hypotenze			vaskulitida (zejména kožní), leuko-cytoklastická vaskulitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		bronchospasmus ⁵ , respirační choroby, bolest na hrudi, dušnost, zhoršení kašle, rýma	astma, obliterující bronchiolitida, plicní poruchy, hypoxie	intersticiální plicní onemocnění ⁸	respirační selhání ⁵	plicní infiltrace
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení, průjem, bolesti břicha, dysfágie, stomatitida, zácpa, dyspepsie, nechutenství, podráždění hltanu	zduření břicha		gastrointestinální perforace ⁸	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	svědění, vyrážka, ⁺ alopecie	kopřivka, pocení, noční poty, ⁺ kožní onemocnění			závažné bulózní kožní reakce, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) ⁸	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		hypertonie, myalgie, bolesti kloubů, bolesti zad, bolesti krku, bolest				
Poruchy ledvin a močových cest					renální selhání ⁵	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka, zimnice, slabost, bolest hlavy	bolest nádoru, zrudnutí, únava, příznaky nachlazení, ⁺ únava, ⁺ třesavka, ⁺ multiorgánové selhání ⁵	bolest v místě infuze			
Vyšetření	pokles hladin IgG					

Pro každý příznak byla četnost stanovena na základě výskytu reakcí všech stupňů (lehké až závažné) s výjimkou příznaků označených "+", u kterých byla četnost stanovena na základě závažných reakcí (stupeň ≥ 3 dle obecných kritérií toxicity NCI). Jsou uvedeny pouze nejvyšší četnosti ve studiích.

¹ zahrnuje reaktivaci a primární infekce; frekvence je založena na R-FC režimu u relabující/refrakterní CLL

² viz též níže uvedený odstavec infekce

³ pozorováno po uvedení přípravku na trh

⁴ viz též níže uvedený odstavec hematologické nežádoucí reakce

⁵ viz též níže uvedený odstavec účinky spojené s podáním infuze. Vzácně byly hlášeny fatální případy

⁶ příznaky kraniální neuropatie. Objevily se v různou dobu nejvýše za několik měsíců po ukončení léčby přípravkem MabThera

⁷ pozorováno zejména u pacientů s předchozím kardiálním onemocněním a/nebo kardiotoxickou chemoterapií a byly většinou spjaty s účinky spojenými s podáním infuze

⁸ včetně fatálních případů

Následující pojmy byly uváděny jako nežádoucí účinky v průběhu klinických studií, jejich četnost však byla ve skupinách pacientů s přípravkem MabThera podobná nebo nižší než v kontrolních skupinách: hematotoxicita, neutropenické infekce, infekce močových cest, poruchy čítí, horečka.

U více než 50 % pacientů v klinických studiích týkajících se přípravku MabThera pro intravenózní podání byly hlášeny příznaky, které byly suspektní jako účinky spojené s podáním infuze a byly zejména pozorovány v průběhu první infuze, obvykle v první hodině nebo v prvních dvou hodinách. Tyto příznaky byly většinou horečka, zimnice a ztuhlost. Mezi další příznaky patří zrudnutí, angioedém, bronchospasmus, zvracení, nauzea, kopřivka/vyrážka, únava, bolest hlavy, podráždění hltanu, rýma, svědění, bolest, tachykardie, hypertenze, hypotenze, dušnost, dyspepsie, slabost a známky syndromu rozpadu nádoru. Závažné reakce spojené s podáním infuze (například bronchospasmus, hypotenze) se vyskytly až u 12 % případů. Další reakce, které byly v několika případech hlášeny, byly infarkt myokardu, fibrilace síní, plicní edém a akutní reverzibilní trombocytopenie. S nižší nebo neznámou četností byly hlášeny exacerbace již existujících kardiálních onemocnění, jako jsou angina pectoris nebo městnavé srdeční selhání nebo závažné kardiální poruchy (srdeční selhání, infarkt myokardu, fibrilace síní), edém plic, multiorgánové selhání, syndrom rozpadu tumoru, syndrom uvolnění cytokinů, renální selhání a respirační selhání. Incidence příznaků spojených s podáním infuze se významně snížila u následných intravenózních infuzí a je < 1 % pacientů při osmém cyklu léčby obsahující přípravek MabThera.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

I když přípravek MabThera způsobuje depleci B-lymfocytů u 70 % až 80 % pacientů, snížení sérových koncentrací imunoglobulinů se vyskytuje jen u malého počtu pacientů.

V randomizovaných studiích byly v ramenech obsahujících přípravek MabThera s vyšší četností hlášeny lokalizované infekce kandidou a herpes zoster. Závažné infekce byly hlášeny u asi 4 % pacientů léčených přípravkem MabThera v monoterapii. V průběhu udržovací léčby přípravkem MabThera až po dobu dvou let byly pozorovány vyšší četnosti infekcí celkové, včetně infekcí stupně 3 a 4 ve srovnání s obdobím observace. Po dobu dvouletého léčebného období nebyla hlášena žádná kumulativní toxicita z hlediska infekce. Dále byly hlášeny při léčbě přípravkem MabThera jiné závažné virové infekce buď nové, reaktivované nebo exacerbované, z nichž některé byly fatální. Většina pacientů dostávala přípravek MabThera v kombinaci s chemoterapií nebo jako součást transplantace hematopoetických kmenových buněk. Příklady těchto závažných virových infekcí jsou infekce způsobené herpetickými viry (cytomegalovirem, virem varicella zoster a herpes simplex virem), JC virem (PML), enterovirem (meningoencefalitida) a virem hepatitidy C (viz bod 4.4). V klinických studiích byly rovněž zaznamenány případy fatální PML, které se objevily po progresi onemocnění a jeho opakované léčbě. Byly hlášeny případy reaktivace hepatitidy B, z nichž většina byla u pacientů, kteří dostávali přípravek MabThera v kombinaci s cytotoxickou chemoterapií. Byla pozorována progresie Kaposiho sarkomu u pacientů vystavených přípravku MabThera, kteří již dříve Kaposiho sarkomem trpěli. Tyto případy se vyskytly u neschválených indikací a většina pacientů byla HIV pozitivní.

Hematologické nežádoucí účinky

V klinických studiích s monoterapií přípravkem MabThera podávaným po dobu 4 týdnů se u malého počtu pacientů vyskytly hematologické abnormality a byly většinou mírné a reverzibilní. Závažné (stupně 3/4) neutropenie byly hlášeny u 4,2 %, anémie u 1,1 % a trombocytopenie u 1,7 % pacientů. V průběhu udržovací léčby přípravkem MabThera po dobu až dvou let byly hlášeny leukopenie (5 % oproti 2 %, stupně 3/4) a neutropenie (10 % oproti 4 %, stupně 3/4) s vyšší incidencí oproti pouhému sledování. Incidence trombocytopenie byla nízká (< 1 %, stupně 3/4) a nelišila se mezi jednotlivými léčebnými rameny. V průběhu léčebného cyklu ve studiích s přípravkem MabThera v kombinaci s chemoterapií byly hlášeny leukopenie stupně 3/4 (R-CHOP 88 % oproti CHOP 79 %), neutropenie (R-CVP 24 % oproti CVP 14 %; R-CHOP 97 % oproti CHOP 88 %), s obvykle vyšší četností v porovnání se samotnou chemoterapií. Vyšší incidence neutropenie u pacientů léčených přípravkem MabThera a chemoterapií však nebyla spojena s vyšší incidencí infekcí a infestací v porovnání s pacienty léčenými samotnou chemoterapií. Nebyly hlášeny žádné rozdíly v incidenci anémie. Některé případy pozdní neutropenie se objevily více než 4 týdny po poslední infuzi přípravku MabThera.

Ve studiích s přípravkem MabThera u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií byla po zahájení léčby pozorována přechodná zvýšení sérových hladin IgM, což může souviset s hyperviskozitou a souvisejícími příznaky. Přechodný vzestup IgM se obvykle v průběhu 4 měsíců vrátil k alespoň výchozí hodnotě.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

V průběhu klinických studií s monoterapií přípravkem MabThera byly hlášeny kardiovaskulární příhody u 18,8 % pacientů, přičemž nejčastěji hlášenými událostmi byly hypotenze a hypertenze. V průběhu infuze byly hlášeny případy arytmií stupně 3 nebo 4 (včetně ventrikulární a supraventrikulární tachykardie) a angina pectoris. V průběhu udržovací léčby byla incidence kardiálních onemocnění stupně 3/4 srovnatelná u pacientů léčených přípravkem MabThera a u pacientů pouze sledovaných. Jako závažné nežádoucí účinky (včetně fibrilace síní, infarktu myokardu, levostranného komorového selhání a myokardiální ischemie) byly hlášeny kardiální příhody u 3 % pacientů léčených přípravkem MabThera ve srovnání s < 1 % u sledování. Ve studiích hodnotících přípravek MabThera v kombinaci s chemoterapií byla incidence kardiálních arytmií stupně 3 a 4, především supraventrikulárních arytmií, jako je tachykardie a sínový flutter/fibrilace vyšší ve skupině R-CHOP (14 pacientů, 6,9 %) ve srovnání se skupinou CHOP (3 pacienti, 1,5 %). Všechny tyto arytmiie se buď vyskytly v souvislosti s infuzí přípravku MabThera, nebo souvisely s predisponujícími podmínkami, jako byly horečka, infekce, akutní infarkt myokardu nebo již existujících respiračních a kardiovaskulárních onemocnění. Nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi skupinami R-CHOP a CHOP v incidenci jiných kardiálních událostí stupně 3 a 4 včetně srdečního selhání, infarktu myokardu a manifestace onemocnění koronárních tepen.

Respirační systém

Byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění, některé končící úmrtím.

Neurologické poruchy

V průběhu léčebného období (indukční fáze léčby zahrnující R-CHOP pro maximálně 8 cyklů), čtyři pacienti (2 %) léčení ve skupině R-CHOP, všichni s kardiovaskulárními rizikovými faktory, prodělali během prvního léčebného cyklu tromboembolickou cerebrovaskulární příhodu. Ve výskytu dalších tromboembolických příhod nebyl mezi skupinami žádný rozdíl. Naopak, tři pacienti (1,5 %) v rameni CHOP měli cerebrovaskulární příhodu, u všech se objevila v období následného pozorování.

Byly hlášeny případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)/syndromu reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS). Známky a příznaky zahrnovaly zrakové poruchy, bolest hlavy, křeče a psychické poruchy, s nebo bez průvodní hypertenze. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrzení zobrazovacím vyšetřením mozku. U hlášených případů byly zaznamenány rizikové faktory PRES/RPLS, které zahrnují průvodní onemocnění pacienta, hypertenzi, imunosupresivní léčbu a/nebo chemoterapii.

Gastrointestinální onemocnění

Gastrointestinální perforace, v některých případech vedoucí k úmrtí, byly pozorovány u pacientů, kteří dostávali přípravek MabThera v léčbě nehodgkinského lymfomu (NHL). Ve většině těchto případů byla MabThera podávána s chemoterapií.

Hladiny IgG

V klinických studiích hodnotících udržovací léčbu přípravkem MabThera u relabujícího/refrakterního folikulárního lymfomu byly po indukční léčbě střední hladiny IgG pod dolní hranicí normy (LLN) (< 7 g/l) v rameni s pouhým sledováním i v rameni s přípravkem MabThera. V rameni se sledováním došlo následně k vzestupu střední hladiny IgG nad LLN, ale v rameni s přípravkem MabThera zůstaly nezměněny. Podíl pacientů se střední hladinou IgG pod LLN byl v rameni s přípravkem MabThera přibližně 60 % po celou dobu 2letého léčebného období, zatímco v rameni se sledováním tento podíl poklesl (36 % po 2 letech).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácně byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevensův-Johnsonův syndrom, některé končící úmrtím.

Vybrané skupiny pacientů - Monoterapie přípravkem MabThera

Starší pacienti (nad 65 let):

Incidence nežádoucích účinků všech stupňů a stupně 3/4 byla obdobná u starších pacientů v porovnání s mladšími pacienty (do 65 let).

Pacienti s objemným (bulky) onemocněním:

U pacientů s objemným onemocněním byla zjištěna vyšší incidence nežádoucích účinků stupně 3/4 ve srovnání s pacienty bez rozsáhlého nádorového postižení (25,6 % versus 15,4 %). Incidence jakéhokoli stupně nežádoucích účinků byla mezi oběma skupinami obdobná.

Opakovaná léčba:

Procento pacientů hlásících nežádoucí účinky po opětovném zahájení léčby dalšími cykly přípravku MabThera bylo podobné jako procento pacientů uvádějící nežádoucí účinky po prvním podání přípravku (jakýkoliv stupeň a stupeň 3/4 nežádoucích účinků).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Z klinických studií u lidí jsou dostupné omezené zkušenosti s podáním dávek vyšších než je schválená dávka intravenózního přípravku MabThera. Dosud nejvyšší intravenózní dávka přípravku MabThera testovaná u lidí je 5000 mg (2250 mg/m²), testovaná ve studii se zvyšováním dávek u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií. Nebyly zjištěny žádné další bezpečnostní signály.

U pacientů, u kterých se vyskytne předávkování, má být okamžitě přerušena infuze a mají být pečlivě sledováni.

V klinické studii SABRINA (BO22334) přípravku MabThera pro subkutánní podání byla třem pacientům nedopatřením podána subkutánní forma intravenózně až do výše maximální dávky rituximabu 2780 mg, a to bez žádných nežádoucích účinků.

Pacienti, u kterých se vyskytne předávkování nebo chybná medikace, mají být pečlivě sledováni.

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno pět případů předávkování přípravkem MabThera. Ve třech případech nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Dva nežádoucí účinky, které byly hlášeny, byly příznaky podobné chřipce (flu-like) při dávce 1,8 g rituximabu a fatální respirační selhání při dávce 2 g rituximabu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, ATC kód: L01FA01

Přípravek MabThera pro subkutánní podání obsahuje rekombinantní vorhialuronidasu alfa (rHuPH20), enzym používaný ke zvýšení disperze a absorpce současně podávaných látek, pokud je podávána subkutánně.

Mechanismus účinku

Rituximab se specificky váže na transmembránový antigen CD20, což je neglykosylovaný fosfoprotein vyskytující se na pre-B a zralých B-lymfocytech. Tento antigen je exprimován > 95 % všech ne Hodgkinských lymfomů původem z B-buněk.

CD20 se nachází na normálních i maligních B-lymfocytech, není přítomen na hematopoetických kmenových buňkách, pro-B-buňkách, normálních plazmatických buňkách ani na jiných normálních tkáních. Antigen se po navázání protilátky neinternalizuje a není také uvolňován z povrchu buňky. CD20 necirkuluje v plazmě jako volný antigen a tedy nevzniká kompetice o navázání protilátek.

Rituximab se svým Fab fragmentem naváže na CD20 antigen na povrchu B-lymfocytů a prostřednictvím Fc domény může být zahájena efektorová imunitní reakce, která vede k lýze B-lymfocytů. Možné mechanismy, kterými je lýza B-lymfocytů zprostředkována, zahrnují jednak cytotoxickou reakci vyvolanou účinkem komplementu (CDC), jejímž prvním krokem je vazba C1q a jednak protilátkami zprostředkovanou buněčnou cytotoxicitu (ADCC), která závisí na aktivaci jednoho či více Fc γ receptorů na povrchu granulocytů, makrofágů a NK buněk. Rovněž bylo prokázáno, že vazba rituximabu na antigen CD20 přítomný na B-lymfocytech vyvolává buněčnou smrt navozením apoptózy.

Farmakodynamické účinky

Počet B-lymfocytů v periferní krvi se snižuje pod normu po podání první dávky přípravku MabThera. U pacientů léčených z důvodu hematologických malignit se objevila nová populace B-buněk během 6 měsíců po léčbě a obvykle byl jejich normální počet obnoven během 12 měsíců po ukončení terapie, ačkoli u některých pacientů to může trvat déle (se střední dobou do znovuobjevení lymfocytů až 23 měsíců po indukční léčbě). U pacientů s revmatoidní artritidou byla po podání dvou infuzí 1000 mg přípravku MabThera v odstupu 14 dní pozorována bezprostřední deplece B-lymfocytů v periferní krvi. Počet B-lymfocytů v periferní krvi začal stoupat od 24. týdne a u většiny pacientů bylo pozorováno obnovení populace do 40. týdne, ať byl přípravek MabThera podáván jako monoterapie nebo v kombinaci s methotrexátem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost v léčbě ne Hodgkinských lymfomů přípravkem MabThera pro subkutánní podání

Klinická účinnost a bezpečnost v léčbě ne Hodgkinských lymfomů přípravkem MabThera pro subkutánní podání jsou založeny na údajích z klinické studie fáze III (SABRINA BO22334) u pacientů s folikulárními lymfomy (FL) a z klinické studie fáze Ib (SparkThera BP22333), ve kterých se stanovovala a potvrzovala dávka u pacientů s folikulárními lymfomy. Výsledky ze studie BP22333 jsou uvedeny v bodě 5.2.

Klinická studie BO22334 (SABRINA)

Dvoustupňová, mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie fáze III byla provedena u pacientů s dosud neléčeným folikulárním lymfomem s cílem zhodnotit non-inferioritu farmakokinetického profilu spolu s účinností a bezpečností přípravku MabThera pro subkutánní podání v kombinaci s CHOP nebo CVP ve srovnání s přípravkem MabThera pro intravenózní podání v kombinaci s CHOP nebo CVP.

Cílem prvního stupně studie bylo určit dávku subkutánního rituximabu, která by při podávání v rámci indukční léčby každé 3 týdny dosáhla srovnatelných sérových hladin C_{trough} jako intravenózní léková forma přípravku MabThera (viz bod 5.2). Do stupně 1 byly zařazeni dříve neléčení pacienti (n = 127) s CD20 pozitivním folikulárním lymfomem (FL) stupně 1, 2 nebo 3a.

Cílem stupně 2 bylo poskytnout další údaje o účinnosti a bezpečnosti subkutánního podání rituximabu ve srovnání s intravenózním podáním rituximabu, při použití subkutánní dávky 1400 mg stanovené

ve stupni 1. Do stupně 2 byly zařazeni dosud neléčení pacienti s CD20 pozitivním folikulárním lymfomem stupně 1, 2 nebo 3a (n = 283).

Plán studie byl totožný u obou stupňů studie a pacienti byli randomizováni do dvou následujících léčebných skupin:

- Přípravek MabThera pro subkutánní podání (n = 205): první cyklus intravenózního podání + 7 cyklů přípravku MabThera pro subkutánní podání v kombinaci s až 8 cykly chemoterapie CHOP nebo CVP podávané každé 3 týdny.

Přípravek MabThera pro intravenózní podání byl podáván ve standardní dávce 375 mg/m² tělesného povrchu.

Přípravek MabThera pro subkutánní podání byl podáván ve fixní dávce 1400 mg.

Pacienti, kteří dosáhli alespoň částečné léčebné odpovědi (PR), byli zařazeni do udržovací léčby přípravkem MabThera pro subkutánní podání, podávaným každých 8 týdnů po dobu 24 měsíců.

- Přípravek MabThera pro intravenózní podání (n = 205): 8 cyklů přípravku MabThera pro intravenózní podání v kombinaci s až 8 cykly chemoterapie CHOP nebo CVP podávané každé 3 týdny.

Přípravek MabThera pro intravenózní podání byl podáván ve standardní dávce 375 mg/m² tělesného povrchu.

Pacienti, kteří dosáhli alespoň částečné léčebné odpovědi (PR), byli zařazeni do udržovací léčby přípravkem MabThera pro intravenózní podání, podávaným každých 8 týdnů po dobu 24 měsíců.

Klíčové výsledky účinnosti u 410 pacientů zařazených do souhrnné analýzy stupňů 1 a 2 studie SABRINA jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2 Výsledky účinnosti léčebné odpovědi studie SABRINA (BO22334) (Intent-to-treat populace)

		Souhrn stupňů 1 & 2 n = 410	
		Rituximab intravenózní podání (n = 205)	Rituximab subkutánní podání (n = 205)
ORR^a	Bodový odhad	84,9 % (n = 174)	84,4 % (n = 173)
	95% interval spolehlivosti	[79,2 %; 89,5 %]	[78,7 %; 89,1 %]
CRR^a	Bodový odhad	31,7 % (n = 65)	32,2 % (n = 66)
	95% interval spolehlivosti	[25,4 %; 38,6 %]	[25,9 %; 39,1 %]
PFS^b	Podíl s událostí PFS	34,6 % (n = 71)	31,7 % (n = 65)
	Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,90 [0,64 %; 1,26 %]	

ORR - četnost celkové odpovědi

CRR - četnost kompletních remisí

PFS - přežití bez progresu (podíl s událostí, progresí/relapsem onemocnění nebo úmrtím z jakékoli příčiny)

^a - na konci indukční léčby

^b - při konečné analýze (medián sledování 58 měsíců)

Průzkumné analýzy ukázaly, že četnosti léčebných odpovědí v podskupinách podle BSA, podané chemoterapie a pohlaví se nijak výrazně nelišily od ITT populace.

Imunogenita

Údaje z programu vývoje přípravku MabThera pro subkutánní podání naznačují, že tvorba protilátek proti rituximabu je po subkutánním podání srovnatelná s jejich tvorbou po intravenózním podání. Ve studii SABRINA (BO22334) byl výskyt léčbou indukovaných/zvýšených protilátek proti rituximabu malý a podobný u skupin se subkutánním a intravenózním podáním (1,9 %, resp. 2 %). Výskyt léčbou indukovaných/zvýšených protilátek proti rHuPH20 byl 8 % u skupiny s intravenózním podáním ve srovnání s 15 % ve skupině se subkutánním podáním, a žádný z pacientů, kteří byli pozitivně testováni na protilátky proti rHuPH20, nebyl pozitivní při testování na neutralizační protilátky.

Celkový podíl pacientů, u kterých byly zjištěny protilátky proti rHuPH20, byl v průběhu studie po celou dobu sledování v obou kohortách konstantní. Klinický význam rozvoje protilátek proti rituximabu či protilátek proti rHuPH20 po léčbě přípravkem MabThera pro subkutánní podání není znám. Není zřejmý žádný zjevný vliv přítomnosti protilátek proti rituximabu nebo proti rHuPH20 na bezpečnost nebo účinnost.

Klinická účinnost a bezpečnost v léčbě nehodgkinských lymfomů přípravkem MabThera koncentrát pro infuzní roztok

Folikulární lymfomy

Iničialní léčba v kombinaci s chemoterapií

V otevřené randomizované studii bylo randomizováno celkem 322 nemocných s dříve neléčeným folikulárním lymfomem do skupiny léčené chemoterapií CVP (cyklofosfamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² do celkové dávky maximálně 2 mg v den 1, prednisolon 40 mg/m²/den ve dnech 1 - 5) opakující se každé 3 týdny do celkového počtu 8 dávek nebo do skupiny léčené přípravkem MabThera (375 mg/m²) v kombinaci s CVP (R-CVP). Přípravek MabThera byl podáván první den každého léčebného cyklu. Celkem bylo léčeno a z pohledu účinnosti analyzováno 321 nemocných (162 R-CVP a 159 CVP). Medián sledování byl 53 měsíce. Léčba R-CVP vedla proti CVP k signifikantnímu zlepšení primárního cíle studie - doby do selhání léčby (27 měsíců proti 6,6 měsícům, $p < 0,0001$, log-rank test). Ve R-CVP skupině byla zaznamenána signifikantně ($p < 0,0001$, chí kvadrát test) vyšší odpověď lymfomu na léčbu (CR, CRu, PR) proti skupině CVP (80,9 % proti 57,2 %). Léčba kombinací R-CVP ve srovnání s CVP významně prodloužila dobu do progresu choroby či úmrtí, 33,6 měsíce oproti 14,7 měsíce ($p < 0,0001$, log-rank test). Medián trvání odpovědi byl ve skupině R-CVP 37,7 měsíce, ve skupině CVP byl 13,5 měsíce ($p < 0,0001$, log rank test).

Srovnání celkového přežití mezi léčebnými skupinami ukázalo významný klinický rozdíl: ($p = 0,029$, log-rank test stratifikovaný dle center): četnost přežití po 53 měsících byla u pacientů v rameni R-CVP 80,9 %, zatímco u pacientů v rameni CVP to bylo 71,1 %.

Výsledky tří dalších randomizovaných studií, které použily přípravek MabThera v kombinaci s jiným chemoterapeutickým režimem než CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α) také prokázaly významné zlepšení četnosti odpovědí, na čase závislých parametrů, včetně celkového přežití. Klíčové výsledky všech 4 studií jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3 Shrnutí klíčových výsledků 4 randomizovaných studií fáze III hodnotících přínos přípravku MabThera s různými chemoterapeutickými režimy u folikulárního lymfomu

Studie	Léčba, Počet pacientů	Střední doba sledování, měsíce	ORR, %	CR, %	Střední doba TTF/PFS/EFS, měsíce	OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medián TTP: 14,7 33,6 p < 0,0001	53 měsíce 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medián TTF: 2,6 roků Nedosažen p < 0,001	18 měsíců 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Medián PFS: 28,8 Nedosažen p < 0,0001	48 měsíců 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Medián EFS: 36 Nedosažen p < 0,0001	42 měsíce 84 91 p = 0,029

EFS - Přežití bez události

TTP - Doba do progresu či úmrtí

PFS - Přežití bez progresu

TTF - oba do selhání léčby

OS - Přežití v době analýzy

Udržovací terapie

Dosud neléčený folikulární lymfom

V prospektivní, otevřené, mezinárodní, multicentrické studii fáze III 1193 pacientů s dosud neléčeným pokročilým folikulárním lymfomem podstoupilo indukční léčbu R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) nebo R-FCM (n = 44) dle volby zkoušejícího. Celkem 1078 pacientů odpovědělo na indukční léčbu, 1018 z nich bylo randomizováno k udržovací léčbě přípravkem MabThera (n = 505) nebo ke sledování (n = 513). Tyto dvě léčebné skupiny byly dobře vyvážené vzhledem k výchozím charakteristikám a rozsahu onemocnění. Udržovací léčba přípravkem MabThera spočívala v jedné infuzi přípravku MabThera v dávce 375 mg/m² tělesného povrchu, která byla podávána každé 2 měsíce do progresu onemocnění či nejdéle po dobu 2 let.

Byla provedena předem specifikovaná primární analýza se střední dobou sledování 25 měsíců od randomizace, udržovací léčba přípravkem MabThera vedla ve srovnání se samotným sledováním u dosud neléčených pacientů s folikulárním lymfomem ke klinicky důležitému a statisticky významnému zlepšení v primárním cílovém parametru účinnosti, kterým bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené zkoušejícím (tabulka 4).

Významný přínos udržovací léčby přípravkem MabThera byl zaznamenán také u sekundárních cílových parametrů studie, kterými byly přežití bez příhody (EFS), doba do další protilymfomové léčby (TNLT), doba do další chemoterapie (TNCT) a celkový výskyt odpovědi (ORR) v době primární analýzy (tabulka 4).

Data z prodloužené doby sledování pacientů ve studii (medián sledování 9 let) potvrdila dlouhodobý přínos udržovací léčby přípravkem MabThera z hlediska PFS, EFS, TNLT a TNCT (tabulka 4).

Tabulka 4 Přehled účinnosti přípravku MabThera vs. sledování v době primární analýzy dle protokolu a po uplynutí mediánu sledování 9 let (závěrečná analýza)

	Primární analýza (medián sledování: 25 měsíců)		Závěrečná analýza (medián sledování: 9,0 let)	
	Sledování n = 513	MabThera n = 505	Sledování n = 513	MabThera n = 505
Primární parametr účinnosti				
Přežití bez progresu (medián)	NR	NR	4,06 roky	10,49 let
log-rank p hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
poměr rizik (95% CI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
snížení rizika	50 %		39 %	
Sekundární parametr účinnosti				
Celkové přežití (medián)	NR	NR	NR	NR
log-rank p hodnota	0,7246		0,7948	
poměr rizik (95% CI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
snížení rizika	11 %		-6 %	
Přežití bez příhody (medián)	38 měsíců	NR	4,04 roky	9,25 let
log-rank p hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
poměr rizik (95% CI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
snížení rizika	46 %		36 %	
TNLT (medián)	NR	NR	6,11 let	NR
log-rank p hodnota	0,0003		< 0,0001	
poměr rizik (95% CI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
snížení rizika	39 %		34 %	
TNCT (medián)	NR	NR	9,32 let	NR
log-rank p hodnota	0,0011		0,0004	
poměr rizik (95% CI)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
snížení rizika	40 %		39 %	
Celkový výskyt odpovědi *	55 %	74 %	61 %	79 %
p hodnota chi-kvadrát testu	< 0,0001		< 0,0001	
poměr šancí (95% CI)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Četnost kompletních remisí (CR/CRu)*	48 %	67 %	53 %	72 %
p hodnota chi-kvadrát testu	< 0,0001		< 0,0001	
poměr šancí (95% CI)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

*Na konci udržovací léčby/sledování; výsledky konečné analýzy s mediánem doby sledování 73 měsíců

NR: nebylo možno dosáhnout v době klinické uzávěrky; TNCT: doba do další chemoterapie; TNLT: doba do další protilymfomové léčby.

Udržovací léčba přípravkem MabThera poskytla konzistentní přínos pro všechny předdefinované hodnocené podskupiny: pohlaví (muži, ženy), věk (do 60 let, nad 60 let včetně), hodnota FLIPI (≤ 1 , 2 nebo ≥ 3), indukční léčba (R-CHOP, R-CVP nebo R-FCM) a bez ohledu na kvalitu léčebné odpovědi na indukční léčbu (CR/CRu nebo PR). Exploratorní analýzy prospěchu udržovací léčby prokázaly méně výrazný účinek u starších pacientů (> 70 let), hodnocený vzorek však byl malý.

Relabující/refrakterní folikulární lymfom

V prospektivní, otevřené, mezinárodní, multicentrické klinické studii fáze III bylo v prvním kroku indukční terapie randomizováno 465 pacientů s relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem do skupiny podstupující CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon; $n = 231$) nebo do skupiny léčené přípravkem MabThera plus CHOP (R-CHOP, $n = 234$). Dvě léčebné skupiny byly vyvážené z hlediska vstupních charakteristik a stavu onemocnění. Celkem 334 pacientů, kteří po indukční terapii dosáhli kompletní nebo částečné remise, bylo randomizováno v druhém kroku do

skupiny s udržovací terapií přípravkem MabThera (n = 167) nebo do skupiny podstupující pouze observaci (n = 167). Udržovací léčba přípravkem MabThera spočívala v aplikaci jedné infuze přípravku MabThera v dávce 375 mg/m² plochy povrchu těla, která byla podávána jedenkrát za 3 měsíce až do doby progresu choroby nebo nejvýše po dobu dvou let.

Závěrečná analýza účinnosti zahrnovala všechny pacienty, kteří byli randomizováni v obou částech studie. Po době observace, která byla u pacientů randomizovaných do indukční fáze průměrně 31 měsíců, se stav pacientů s relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem, kteří podstoupili terapii R-CHOP v porovnání s CHOP, signifikantně zlepšil (viz tabulka 5).

Tabulka 5 Indukční fáze: přehled výsledků účinnosti CHOP vs. R-CHOP (střední doba sledování 31 měsíců)

	CHOP	R-CHOP	Hodnota p	Snížení rizika ¹⁾
Primární účinnost				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	NA
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	NA
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	NA

¹⁾ Odhady vypočítány na základě poměrů rizik

²⁾ Poslední protinádorová odpověď stanovená zkoušejícím. "Primární" statistické testy pro "odpověď" byly vyjádřeny jako trend testu CR versus PR versus nulová odpověď (p < 0,0001)

Vysvětlivky: NA: nedostupná data; ORR: celkový výskyt odpovědí; CR: kompletní odpověď; PR: částečná odpověď

U pacientů randomizovaných do udržovací fáze klinické studie byl medián doby observace 28 měsíců od randomizace. Udržovací léčba přípravkem MabThera vedla ke klinicky relevantnímu a statisticky významnému zlepšení z hlediska primárního cíle, PFS (doba od randomizace do udržovací fáze do relapsu, progresu choroby nebo úmrtí) při srovnání s observační skupinou (bez léčby) (p < 0,0001, log-rank test). Dosažený medián PFS byl 42,2 měsíce ve skupině s udržovací léčbou přípravkem MabThera v porovnání s 14,3 měsíce ve skupině bez léčby. Použití regresní analýzy (Coxův model) ukázalo, že v důsledku udržovací léčby přípravkem MabThera je riziko progresu nebo úmrtí sníženo o 61 % ve srovnání se skupinou bez léčby (95% CI; 45 % - 72 %). Odhad počtu odpovědí bez progresu vycházející z Kaplan-Meierových křivek po 12 měsících léčby byl 78 % ve skupině s udržovací léčbou přípravkem MabThera oproti 57 % ve skupině bez léčby. Analýza celkového přežití potvrdila signifikantní výhodnost udržovací léčby přípravkem MabThera oproti observační skupině (p = 0,0039 log-rank test). V důsledku udržovací léčby přípravkem MabThera bylo riziko úmrtí sníženo o 56 % (95% CI; 22 % - 75 %).

Tabulka 6 Udržovací fáze: přehled výsledků účinnosti ve skupině léčené přípravkem MabThera oproti observační skupině (střední doba sledování 28 měsíců)

Parametr účinnosti	Určení mediánu doby (měsíce) k dosažení stanoveného parametru metodou Kaplan-Meier			Snížení rizika
	Observace (n = 167)	MabThera (n = 167)	Log-Rank hodnota p	
Doba přežití bez progresu (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Celkové přežití	NR	NR	0,0039	56 %
Doba do nové léčby lymfomu	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Doba přežití bez známek onemocnění ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Analýza podskupin PFS				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR: nedosaženo; ^a: relevantní pouze u pacientů, kteří dosáhli kompletní odpovědi

Výhodnost udržovací léčby přípravkem MabThera byla potvrzena ve všech analyzovaných podskupinách bez ohledu na indukční režim (CHOP nebo R-CHOP) nebo kvalitu odpovědi v rámci indukční léčby (CR nebo PR) (viz tabulka 6). V důsledku udržovací léčby přípravkem MabThera byl významně prodloužen medián PFS u pacientů odpovídajících na indukční terapii CHOP (medián PFS 37,5 měsíce vs. 11,6 měsíce, $p < 0,0001$), stejně jako u pacientů odpovídajících na indukční léčbu R-CHOP (medián PFS 51,9 měsíce vs. 22,1 měsíce, $p = 0,0071$). Přestože se jednalo o malé podskupiny, ukázala se udržovací léčba přípravkem MabThera signifikantně výhodnou i z hlediska celkového přežití, a to jak u pacientů odpovídajících na CHOP, tak u pacientů odpovídajících na R-CHOP, ačkoli pro potvrzení tohoto zjištění je zapotřebí delší doba sledování po léčbě.

Difúzní velkobuněčný nehodgkinský lymfom z B-buněk

Celkem 399 dosud neléčených starších pacientů (věk 60 až 80 let) s diagnostikovaným difúzním velkobuněčným B-nehodgkinským lymfomem bylo v rámci randomizované, otevřené studie léčeno osmi cykly standardní chemoterapie CHOP (cyklofosamid 750 mg/m² den 1, doxorubicin 50 mg/m² den 1, vinkristin 1,4 mg/m² den 1 do maximální dávky 2 mg a prednisolon 40 mg/m²/den podávaný ve dnech 1 - 5) aplikované v intervalu 3 týdnů po osm cyklů nebo přípravkem MabThera v dávce 375 mg/m² s chemoterapií CHOP (R-CHOP). Přípravek MabThera byl podáván první den každého léčebného cyklu.

Závěrečná analýza účinnosti byla provedena u všech randomizovaných pacientů (197 CHOP, 202 R-CHOP) a střední hodnota trvání následného sledování byla přibližně 31 měsíců. Obě skupiny byly vyrovnané s ohledem na charakteristiku a pokročilost onemocnění na počátku léčby. Závěrečná analýza potvrdila, že léčebný režim R-CHOP byl spojen s klinicky relevantním a statisticky významným prodloužením přežití bez výskytu nežádoucích příhod (což byl hlavní parametr účinnosti, kde příhodou bylo úmrtí, relaps nebo progresse lymfomu, nebo zahájení nové léčby lymfomu)

($p = 0,0001$). Střední hodnota trvání bezpříznakového období stanovená metodou Kaplan-Meier byla 35 měsíců ve skupině léčené režimem R-CHOP, ve srovnání s 13 měsíci ve skupině léčené režimem CHOP, což představuje snížení rizika o 41 %. Celkové přežití ve 24. měsíci bylo 68,2 % ve skupině léčené R-CHOP ve srovnání s 57,4 % ve skupině léčené režimem CHOP. Následná analýza celkového přežití, provedená po 60 měsících následného sledování, potvrdila větší prospěšnost R-CHOP než CHOP ($p = 0,0071$), což představuje snížení rizika o 32 %.

Analýza všech sekundárních parametrů (četnost odezvy na léčbu, přežití bez známek progresu, přežití bez známek nemoci, trvání odpovědi) ověřila léčebný účinek R-CHOP ve srovnání s CHOP. Celková četnost odezvy na léčbu po 8 cyklech byla 76,2 % ve skupině léčené R-CHOP a 62,4 % ve skupině léčené CHOP ($p = 0,0028$). Riziko progresu nemoci se snížilo o 46 % a riziko relapsu o 51 %. Ve všech podskupinách pacientů (pohlaví, věk, IPI korigovaný na věk, stádium nemoci dle Ann Arbor, ECOG, β_2 2 mikroglobulin, LDH, albumin, B-symptomy, bulky disease, mimouzlinová manifestace, postižení kostní dřeně) byly poměry rizik pro asymptomatické přežití a celkové přežití (R-CHOP oproti CHOP) nižší než 0,83 a 0,95. Režim R-CHOP byl spojen se zlepšeným výsledkem léčby u vysoce a nízkorizikových pacientů podle IPI korigovaného na věk.

Klinické laboratorní nálezy

U 67 nemocných vyšetřovaných pro přítomnost HAMA nebyla zaznamenána žádná odpověď. Z 356 nemocných vyšetřovaných pro přítomnost ADA bylo 1,1 % pozitivních (4 pacienti).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rituximabem u všech podskupin pediatrické populace s folikulárním lymfomem. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetika rituximabu po jednorázovém podání dávky 375 mg/m², 625 mg/m² a 800 mg/m² přípravku MabThera subkutánní byla porovnána s dávkou 375 mg/m² přípravku MabThera intravenózní u pacientů s folikulárním lymfomem. Při dalším subkutánním podání je absorpce rituximabu pomalá a asi 3 dny po podání se dosáhne maximální koncentrace. Na základě populační farmakokinetické analýzy byla stanovena 64,6% biodostupnost. Expozice rituximabu v závislosti na dávce se úměrně zvyšovala při podání subkutánní dávky v rozsahu od 375 mg/m² do 800 mg/m². Farmakokinetické parametry, jako jsou clearance, distribuční objem a eliminační poločas rozpadu, byly srovnatelné u obou forem.

Klinická studie BP22333 (SparkThera)

Dvoustupňová studie fáze Ib zkoumala farmakokinetiku, bezpečnost a snášenlivost přípravku MabThera pro subkutánní podání u pacientů s folikulárním lymfomem v rámci udržovací léčby. V druhém stupni studie byl pacientům s folikulárním lymfomem, kteří předtím v rámci indukční léčby odpověděli na léčbu přípravkem MabThera pro intravenózní podání, podkožně injekcí podávána během udržovací léčby fixní dávka 1400 mg přípravku MabThera pro subkutánní podání po nejméně jedné dávce přípravku MabThera pro intravenózní podání.

Porovnání odhadované střední hodnoty C_{max} u subkutánní a intravenózní formy přípravku MabThera jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 7: Klinická studie BP22333 (SparkThera): Absorpce - Farmakokinetické parametry přípravku MabThera SC v porovnání s přípravkem MabThera IV

	MabThera subkutánní	MabThera intravenózní
Předpokládaný medián $C_{\max}$ (q2m) $\mu\text{g/ml}$	201	209
Předpokládaný medián $C_{\max}$ (q3m) $\mu\text{g/ml}$	189	184

Střední hodnota $T_{\max}$ u přípravku MabThera pro subkutánní podání byla přibližně 3 dny v porovnání s $T_{\max}$ vyskytující se nebo blížící se konci infuze u intravenózního podání.

Klinická studie BO22334 (SABRINA)

Přípravek MabThera pro subkutánní podání ve fixní dávce 1400 mg byl po úvodním cyklu s intravenózní formou přípravku MabThera podáván podkožně v 6 cyklech během indukční léčby v 3týdenních intervalech u dosud neléčeným pacientů s folikulárním lymfomem v kombinaci s chemoterapií. Sérové hladiny rituximabu $C_{\max}$ v 7. cyklu byly v obou ramenech podobné, přitom geometrická střední hodnota byla pro intravenózní lékovou formu 250,63 (19,01) $\mu\text{g/ml}$ a pro subkutánní formu 236,82 (29,41) $\mu\text{g/ml}$, což vedlo k poměru geometrických středních hodnot ($C_{\max, SC}/C_{\max, IV}$) 0,941 (90% CI: 0,872, 1,015).

Distribuce/eliminace

Geometrický průměr C_{trough} a geometrický průměr AUC_{τ} v klinických studiích BP22333 a BO22334 jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8: Distribuce/eliminace - Farmakokinetické parametry přípravku MabThera subkutánní v porovnání s přípravkem MabThera intravenózní

Klinická studie BP22333 (SparkThera)				
	Geometrický průměr C_{trough} (q2m) $\mu\text{g/ml}$	Geometrický průměr C_{trough} (q3m) $\mu\text{g/ml}$	Geometrický průměr AUC_{τ} cyklu 2 (q2m) $\mu\text{g.den/ml}$	Geometrický průměr AUC_{τ} cyklu 2 (q3m) $\mu\text{g.den/ml}$
MabThera subkutánní podání	32,2	12,1	5430	5320
MabThera intravenózní podání	25,9	10,9	4012	3947
Klinická studie BO22334 (SABRINA)				
	Geometrický průměr C_{trough} hodnot před podáním další dávky cyklu 8 $\mu\text{g/ml}$		Geometrický průměr AUC hodnot cyklu 7 $\mu\text{g.den/ml}$	
MabThera subkutánní podání	134,6		3778	
MabThera intravenózní podání	83,1		2734	

V populační farmakokinetické analýze u 399 pacientů s folikulárními lymfomy, kteří dostali subkutánně a/nebo intravenózně přípravek MabThera, jednu či více infuzí přípravku MabThera samostatně či v kombinaci s chemoterapií, byly hodnoty nespecifické clearance (CL_1), úvodní specifické clearance (CL_2) pravděpodobně ovlivněné B-buňkami či nádorovou náloží, a centrální distribuční objem (V_1) odhadnuty v typické populaci na 0,200 l/den, 0,398 l/den a 4,54 l. Odhadovaná střední hodnota terminálního eliminačního poločasu přípravku MabThera pro subkutánní podání byla 34 dní (rozmezí 18,9 – 87,1 dní). Analytický soubor dat obsahoval 8 163 kvantifikovatelných vzorků od 399 pacientů, kterým byl podáván subkutánně a/nebo intravenózně rituximab v klinické studii BO22334.

Zvláštní populace

V klinické studii BO22334 byl pozorován vliv objemu těla na poměry expozic hlášené v 7. cyklu, mezi subkutánním rituximabem podávaným v dávce 1400 mg každé 3 týdny a intravenózním rituximabem podávaným v dávce 375 mg/m² každé 3 týdny, přičemž u pacientů s nízkým, středním a vysokým BSA byly hodnoty poměru C_{trough} 2,29, 1,31 a 1,41 (nízké BSA $\leq 1,70$ m²; střední BSA 1,70 - 1,90 m²; vysoké BSA $\geq 1,90$ m²). Odpovídající hodnoty poměrů AUC τ byly 1,66, 1,17 a 1,32.

Nebyl zjištěn žádný důkaz klinicky významné závislosti farmakokinetiky rituximabu na věku a pohlaví.

Protilátky proti rituximabu byly zjištěny pouze u 22 pacientů a nevedly k žádnému klinicky významnému vzestupu clearance během stavu “steady-state”.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Rituximab se ukázal jako látka vysoce specifická k CD20 antigenu na B-lymfocytech. Studie prováděné na opicích cynomolgus neprokázaly jiný druh toxicity než očekávanou farmakologickou depleci B-lymfocytů v periferní krvi a v lymfatických tkáních.

Studie vývojové toxicity byly provedeny u opic rodu cynomolgus při podávání dávek do 100 mg/kg (20. - 50. den březosti) a neprokázaly žádnou embryotoxicitu pro plod, která by byla spojena s rituximabem. V závislosti na dávce přípravku však byla pozorována farmakologická deplece B-lymfocytů v lymfatických orgánech plodu, která přetrvávala postnatálně a byla doprovázena snížením hladiny IgG u novorozenech opic. Počet B-lymfocytů se u těchto zvířat vrátil k normální hodnotě během 6 měsíců po narození a nedošlo ke snížené reakci na imunizaci.

Standardní testy pro vyšetření mutagenity nebyly prováděny, neboť tyto testy nejsou pro tento typ molekuly relevantní. Dlouhodobé studie na zvířatech, které by měly určovat karcinogenní potenciál rituximabu, nebyly provedeny.

Nebyly provedeny konkrétní studie stanovující účinky rituximabu nebo rHuPH20 na fertilitu.

V obecných studiích toxicity na opicích cynomolgus nebyly pozorovány žádné škodlivé účinky na reprodukční orgány samců či samic. Navíc nebyly prokázány žádné účinky rHuPH20 na kvalitu spermatu.

V embryofetálních vývojových studiích u myši, rHuPH20 způsobil snížení hmotnosti plodu a ztrátu implantací vajíčka při systémových expozicích dostatečně převyšujících terapeutické expozice u lidí. Neexistují žádné důkazy o dysmorfogenezi (tj. teratogenitě) v důsledku systémové expozice rHuPH20.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Vorhyaluronidas a alfa
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát trehalózy
Methionin
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Mezi přípravkem MabThera pro subkutánní podání a polypropylenovým nebo polykarbonátovým materiálem injekční stříkačky nebo transferem z nerezové oceli a injekčními jehlami a polyetylenovou Luer kuželovitou zátkou nebyla pozorována inkompatibilita.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
3 roky

Po prvním otevření

Po přenosu roztoku přípravku MabThera pro subkutánní podání z injekční lahvičky do injekční stříkačky je roztok fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C a následně pak 8 hodin při 30 °C při difúzním denním světle.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, příprava má být provedena za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I, s pryžovou zátkou s hliníkovým uzávěrem a růžovým plastovým „flip-off“ diskem, obsahující 1400 mg/11,7 ml rituximabu.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek MabThera je dodáván ve sterilních, nepyrogenních lahvičkách na jedno použití bez konzervačních látek. K přípravě přípravku MabThera použijte sterilní jehlu a injekční stříkačku. Injekční lahvička obsahuje odlepovací nálepku, na které je uvedena síla, cesta podání a indikace. Tato nálepka má být z injekční lahvičky před použitím odstraněna a přilepena na injekční stříkačku. Následující body musí být přesně dodržovány, pokud jde o používání a likvidaci injekčních stříkaček a jiných ostrých předmětů:

- Jehly a injekční stříkačky nesmí být nikdy znovu použity
- Všechny použité jehly a injekční stříkačky vložte do kontejneru na ostré předměty (kontejner odolný proti propíchnutí).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/98/067/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. června 1998
Datum posledního prodloužení registrace: 20. května 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MabThera 1600 mg subkutánní injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 120 mg rituximabu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 1600 mg/13,4 ml rituximabu.

Rituximab je genetickým inženýrstvím získaná chimérická myší/lidská monoklonální protilátka. Jde o glykosylovaný imunoglobulin s lidskou IgG1 konstantní částí, zatímco variabilní části lehkých a těžkých řetězců jsou myšího původu. Protilátka je produkována suspenzí uměle kultivovaných savčích buněk (ovariální buňky čínských křečků) a je purifikována afinitní chromatografií a iontoměničem. Případně přítomné viry jsou v průběhu výroby odstraněny a inaktivovány.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý až opalizující, bezbarvý až nažloutlý roztok s pH 5,2 - 5,8 a osmolalitou 300 - 400 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek MabThera je indikován v kombinaci s chemoterapií k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou a relabující/refrakterní chronickou lymfocytární leukémií (CLL). Jsou k dispozici pouze omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti u pacientů dříve léčených monoklonálními protilátkami včetně přípravku MabThera nebo u pacientů refrakterních k předchozí léčbě přípravkem MabThera společně s chemoterapií.

Další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek MabThera má být podáván pod pečlivým dohledem zkušeného zdravotnického pracovníka a v prostředí, kde je okamžitě dostupné úplné vybavení pro resuscitaci (viz bod 4.4).

Před každým podáním přípravku MabThera je vždy třeba podat premedikaci, kterou tvoří antipyretikum a antihistaminikum, např. paracetamol a difenhydramin.

Pokud není přípravek MabThera podáván v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím glukokortikoidy, má být zvážena premedikace glukokortikoidy.

Dávkování

Doporučenou dávkou přípravku MabThera pro subkutánní podání používaná u dospělých pacientů je subkutánní injekce v pevně stanovené dávce 1600 mg bez ohledu na velikost tělesného povrchu pacienta.

Před zahájením léčby přípravkem MabThera subkutánní injekce, musí být předem vždy všem pacientům podána plná dávka přípravku MabThera intravenózní infuzí, s použitím přípravku MabThera pro intravenózní podání (viz bod 4.4).

Pokud pacienti nebyli schopni přijmout jednu plnou dávku intravenózní infuze přípravku MabThera před přechodem na jiný typ podání, má se u nich v následných cyklech nadále podávat přípravek MabThera pro intravenózní podání, dokud není plná intravenózní dávka úspěšně podána. Z tohoto důvodu je přechod na přípravek MabThera pro subkutánní podání možný až v druhém nebo následných cyklech léčby.

Je důležité zkontrolovat označení přípravku a ujistit se, že je podávána správná forma přípravku (pro intravenózní nebo subkutánní podání) a síla, která byla pacientovi předepsána.

Přípravek MabThera pro subkutánní podání není určený k intravenóznímu podání a má být podán pouze subkutánní injekcí. Síla 1600 mg je určena pouze pro subkutánní podání u CLL.

U pacientů s CLL se jako profylaxe ke snížení rizika syndromu z rozpadu nádoru doporučuje dostatečná hydratace a podání antiuratik počínaje 48 hodinami před zahájením léčby. U pacientů s CLL, kteří mají počet lymfocytů $> 25 \times 10^9/l$, se doporučuje podat krátce před podáním přípravku MabThera 100 mg prednisonu/prednisolonu intravenózně, aby se snížila četnost a závažnost akutních reakcí na infuzi a/nebo syndromu z uvolnění cytokinů.

Doporučené dávkování přípravku MabThera v kombinaci s chemoterapií u dosud neléčených a relabujících/refrakterních pacientů je: intravenózní forma přípravku MabThera 375 mg/m² plochy tělesného povrchu podaná 0. den prvního cyklu léčby, následovaná subkutánní formou přípravku MabThera podávanou injekčně ve fixní dávce 1600 mg na cyklus, 1. den každého následujícího cyklu (celkově: 6 cyklů). Chemoterapie má být podávána po podání přípravku MabThera.

Úprava dávkování v průběhu léčby

Snížení dávky přípravku MabThera se nedoporučuje. Při kombinaci přípravku MabThera s chemoterapií je třeba dávku chemoterapeutika snížit podle standardních pravidel (viz bod 4.8).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku MabThera u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

U starších pacientů (ve věku nad 65 let) není zapotřebí žádná úprava dávkování.

Způsob podání

Subkutánní injekce

Přípravek MabThera 1600 mg pro subkutánní podání má být podáván pouze subkutánní injekcí po dobu přibližně 7 minut. Jehla podkožní injekce musí být ihned před podáním pouze připojena k injekční stříkačce, aby se zabránilo případnému ucpání jehly.

Přípravek MabThera pro subkutánní podání má být injektován subkutánně do břišní stěny a nikdy nemá být podán do oblastí, kde je kůže zarudlá, kde je modřina, kde je kůže citlivá, ztvrdlá nebo do jiných částí těla, kde jsou mateřská znaménka nebo jizvy.

Nejsou dostupné žádné údaje o podávání injekce do jiných částí těla, proto injekce mají být výhradně podávány do břišní stěny.

Pokud jsou během léčebné kúry přípravkem MabThera pro subkutánní podání podávány jiné léčivé přípravky pro subkutánní podání, injekce mají být podány pokud možno do jiné oblasti.

Je-li podání injekce přerušeno, může být injekce znovu podána do stejného místa nebo do jiné oblasti, pokud je to vhodné.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na myší bílkoviny či vorhyaluronidasu alfa.

Aktivní, závažné infekce (viz bod 4.4).

Pacienti se závažným útlumem imunitního systému.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Informace uvedené v bodě 4.4 se vztahují k použití přípravku MabThera pro subkutánní podání ve schválených indikacích *Léčba ne Hodgkinských lymfomů (síla 1400 mg)* a *Léčba chronické lymfocytární leukemie (síla 1600 mg)*. Pro informace týkající se dalších indikací, prosím, použijte SPC MabThera pro intravenózní podání.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Použití přípravku MabThera může souviset se zvýšeným rizikem progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Pacienti musí být v pravidelných intervalech sledováni pro jakékoli nové nebo zhoršující se neurologické symptomy nebo příznaky, které by mohly naznačovat PML. V případě podezření na PML musí být další podávání přípravku pozastaveno, dokud není diagnóza PML vyloučena. Lékař by měl vyhodnotit stav pacienta, aby bylo možno určit, zda příznaky ukazují na neurologickou dysfunkci, a v kladném případě, zda příznaky ukazují na PML. Dle klinické indikace by měla být zvážena konzultace s neurologem.

Při jakýchkoli pochybnostech by měla být zvážena další vyšetření včetně magnetické rezonance, přednostně s kontrastem, vyšetření mozkomíšního moku na JC virovou DNA a opakované neurologické vyšetření.

Lékař by měl věnovat zvláštní pozornost symptomům, které naznačují PML, ale kterých si pacient nemusí všimnout (např. kognitivní, neurologické nebo psychiatrické symptomy). Nemocnému by mělo být doporučeno, aby o léčbě informoval svého partnera nebo osobu, která o něho pečuje, protože ti si mohou všimnout příznaků, které sám nemocný nezaznamená.

Pokud dojde ke vzniku PML, podávání přípravku MabThera musí být trvale ukončeno.

Po rekonstituci imunitního systému u imunosuprimovaných nemocných s PML bylo možno pozorovat stabilizaci nebo zlepšení. Nadále není známo, zda časná detekce PML a ukončení léčby přípravkem MabThera může vést k podobné stabilizaci či zlepšení.

Infuze/reakce související s infuzí

Podání přípravku MabThera je spojeno s reakcemi souvisejícími s infuzí, které mohou souviset s uvolněním cytokinů a/nebo dalších chemických mediátorů. Syndrom z uvolnění cytokinů může být klinicky nerozeznatelný od akutních hypersenzitivních reakcí.

Tento soubor reakcí, které zahrnují syndrom z uvolnění cytokinů, syndrom nádorového rozpadu a anafylaktické či hypersenzitivní reakce, je popsán níže. Reakce nejsou specificky spojené s cestou podání přípravku MabThera a lze je pozorovat u obou forem.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, které končily úmrtím, při použití přípravku MabThera pro intravenózní podání s nástupem během 30 minut až 2 hodin po zahájení první intravenózní infuze přípravkem MabThera. Ty byly charakterizovány plicními příhodami a v některých případech zahrnovaly rychlý rozpad nádoru s rysy syndromu nádorového rozpadu, navíc horečku, zimnici, třesavku, hypotenzi, kopřivku, angioedém a další symptomy (viz bod 4.8).

Těžký syndrom z uvolnění cytokinů je charakterizován těžkou dušností, často doprovázenou bronchospasmem a hypoxií, dále horečkou, zimnicí, třesavkou, urtikou a angioedémem. Tento syndrom může být spojen s některými příznaky syndromu z rozpadu tumoru, jako jsou hyperurikémie, hyperkalémie, hypokalcémie, hyperfosfatémie, akutní renální selhání, zvýšení laktát dehydrogenázy (LDH), a může být spojen s akutním respiračním selháním a úmrtím pacienta. Akutní respirační selhání může být provázeno plicní intersticiální infiltrací nebo edémem plic, viditelným na rentgenovém vyšetření. Tento syndrom se často objevuje v průběhu jedné až dvou hodin po zahájení první infuze. U pacientů s anamnézou plicní insuficience nebo u pacientů s nádorovou infiltrací plic je větší nebezpečí nepříznivého průběhu, a proto by tito pacienti měli být léčeni se zvýšenou opatrností. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji těžkého syndromu z uvolnění cytokinů, musí být infuze okamžitě zastavena (viz bod 4.2) a musí u nich být zahájena intenzivní symptomatická léčba. Vzhledem k tomu, že počáteční zlepšení klinických příznaků může být následováno opětovným zhoršením celkového stavu, měli by být pacienti pečlivě monitorováni až do doby, kdy projevy syndromu z rozpadu tumoru a plicní infiltrace vymizí nebo tento syndrom je vyloučen. Další pokračování léčby po úplném vymizení příznaků vedlo vzácně k opakování těžkého syndromu z uvolnění cytokinů.

Pacienti s velkou nádorovou zátěží nebo s vysokým počtem ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulujících maligních buněk, jako například pacienti s CLL, u kterých může být zvýšené riziko zejména těžkého syndromu z uvolnění cytokinů, mají být léčeni s nejvyšší opatrností. Tito pacienti mají být velmi pečlivě monitorováni v průběhu první infuze. U těchto pacientů je třeba zvážit snížení rychlosti při podávání první infuze nebo rozdělení dávky v prvním a jakémkoli následujícím cyklu léčby do dvou dnů, pokud je počet lymfocytů stále $> 25 \times 10^9/l$.

Po intravenózním podání bílkovin pacientům byly hlášeny anafylaktické nebo jiné hypersenzitivní reakce. Na rozdíl od syndromu z uvolnění cytokinů se skutečná hypersenzitivní reakce objevuje typicky během několika minut po zahájení infuze. Pro případ rozvoje alergické reakce v průběhu podávání přípravku MabThera, musí být léčiva užívána k léčbě hypersenzitivní reakce, např. epinefrin (adrenalin), antihistaminika a glukokortikoidy, ihned k dispozici. Klinické příznaky anafylaktické reakce mohou být podobné klinickým příznakům syndromu z uvolnění cytokinů (viz výše). Reakce z přecitlivělosti byly hlášeny méně často než reakce vznikající v souvislosti s uvolněním cytokinů.

Dalšími reakcemi hlášenými v některých případech byly infarkt myokardu, fibrilace síní, plicní edém a akutní reverzibilní trombocytopenie.

Vzhledem k tomu, že se v průběhu podání přípravku MabThera může objevit hypotenze, má být zváženo přechodné vysazení antihypertenziv 12 hodin před podáním přípravku MabThera.

Nežádoucí reakce všech typů vznikající v souvislosti s podáním infuze byly pozorovány u 77 % pacientů léčených přípravkem MabThera pro intravenózní podání (včetně syndromu z uvolnění cytokinů doprovázeného hypotenzí a bronchospasmem u 10 % pacientů), viz bod 4.8. Tyto symptomy jsou obvykle reverzibilní po přerušení infuze přípravku a po podání antipyretik, antihistaminik, a podle potřeby po podání kyslíku, infuze fyziologického roztoku nebo bronchodilatancií a glukokortikoidů. Těžké reakce při syndromu z uvolnění cytokinů - viz výše.

Reakce související s podáním byly v klinických studiích pozorovány až u 50 % pacientů léčených přípravkem MabThera pro subkutánní podání. Reakce, které se objevovaly v průběhu 24 hodin po subkutánní injekci, zahrnovaly především erytém pruritus, vyrážku a reakce v místě vpichu injekce, jako např. bolest, otok a zarudnutí a obecně byly mírné až středně závažné (stupeň 1 nebo 2) a byly přechodného charakteru (viz bod 4.8).

V klinických studiích byly lokální kožní reakce velmi časté u pacientů, kterým byl podáván subkutánní přípravek MabThera. Příznaky zahrnovaly bolest, otok, induraci, krvácení, erytém, pruritus a vyrážku (viz bod 4.8). Některé lokální kožní reakce se objevily po více než 24 hodinách po subkutánním podání přípravku MabThera. Většina lokálních kožních reakcí pozorovaných následně po podání přípravku MabThera pro subkutánní podání byly mírné až středně závažné a vymizely bez jakékoli specifické léčby.

Před zahájením léčby přípravkem MabThera subkutánní injekce, musí být předem vždy všem pacientům podána plná dávka přípravku MabThera intravenózní infuzí, s použitím přípravku MabThera pro intravenózní podání. Nejvyšší riziko výskytu reakcí spojených s podáním bylo obecně pozorováno v cyklu 1. Tím, že léčba je zahájena přípravkem MabThera pro intravenózní podání, lze lépe koordinovat reakce na podání pomalou intravenózní infuzí nebo přerušením intravenózní infuze.

Pokud pacienti nebyli schopni přijmout jednu plnou dávku intravenózní infuze přípravku MabThera před přechodem na jiný typ podání, má se u nich v následných cyklech nadále podávat přípravek MabThera pro intravenózní podání, dokud není plná intravenózní dávka úspěšně podána. Z tohoto důvodu je přechod na přípravek MabThera pro subkutánní podání možný až v druhém nebo následných cyklech léčby.

Stejně jako u intravenózní lékové formy, přípravek MabThera pro subkutánní podání má být podáván v prostředí, kde je okamžitě dostupné úplné vybavení pro resuscitaci a má být podáván pod pečlivým dohledem zkušeného zdravotnického pracovníka. Před každým podáním přípravku MabThera pro subkutánní podání se má vždy podat premedikace tvořená analgetikem/antipyretikem a antihistaminikem. Současně má být zvážena premedikace glukokortikoidy.

Pacienti mají být pozorováni alespoň 15 minut po subkutánním podání přípravku MabThera. Delší interval může být vhodný u pacientů se zvýšeným rizikem hypersenzitivních reakcí.

Pacienti mají být poučeni, aby ihned kontaktovali svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou příznaky připomínající závažnou hypersenzitivitu nebo syndrom z uvolnění cytokinů kdykoli po podání léčivého přípravku.

Srdeční poruchy

U pacientů léčených přípravkem MabThera se objevily angina pectoris, srdeční arytmie typu fibrilace či flutter síní, srdeční selhání a/nebo infarkt myokardu. Pacienti s anamnézou srdečního onemocnění a/nebo kardiotoxickou chemoterapií mají proto být pečlivě monitorováni.

Hematologická toxicita

Přestože MabThera v monoterapii nepůsobí myelosupresivně, je u nemocných s počtem neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ a/nebo trombocytů $< 75 \times 10^9/l$ potřeba opatrnosti, vzhledem k tomu, že u této skupiny nemocných jsou jen malé zkušenosti s podáním přípravku MabThera. Přípravek MabThera byl podán 21 nemocným, kteří podstoupili autologní transplantaci kostní dřeně nebo jinak rizikovým nemocným s předpokládanou redukovanou funkcí kostní dřeně, aniž by byla vyvolána myelotoxicita.

Během léčby přípravkem MabThera je třeba pravidelně kontrolovat kompletní krevní obraz, včetně počtu neutrofilů a trombocytů.

Infekce

Během léčby přípravkem MabThera se mohou objevit závažná infekční onemocnění, včetně onemocnění vedoucích k úmrtí (viz bod 4.8). Přípravek MabThera nemá být podáván pacientům s aktivním, závažným infekčním onemocněním (např. tuberkulózou, sepsí a oportunními infekcemi, viz bod 4.3).

Lékaři mají pečlivě zvážit použití přípravku MabThera u pacientů s anamnézou opakovaných či chronických infekčních onemocnění či u pacientů s průvodními chorobami, které by mohly u pacientů dále přispět k náchylnosti k závažným infekčním chorobám (viz bod 4.8).

U pacientů léčených přípravkem MabThera byly hlášeny případy reaktivace hepatitidy B, včetně fulminantní hepatitidy s následným úmrtím. Většina těchto pacientů byla rovněž léčena cytotoxickou chemoterapií. Omezené údaje z jedné studie u pacientů s relabující/refrakterní CLL ukazují, že léčba přípravkem MabThera může také zhoršit následky primárních infekcí hepatitidy B. U všech pacientů má být před zahájením léčby přípravkem MabThera proveden screening na virus hepatitidy B (HBV). Screening má minimálně zahrnovat vyšetření HbsAg-statusu a HbcAb-statusu. Tato vyšetření mohou být doplněna dalšími vhodnými vyšetřeními v souladu s lokálními postupy. Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidy B nesmí být léčeni přípravkem MabThera. Pacienti se sérologicky pozitivní hepatitidou B (buď HBsAg nebo HbcAb) mají být před zahájením léčby odesláni na odborné vyšetření k hepatologovi, v průběhu léčby mají být tito pacienti pečlivě sledováni a léčeni v souladu s lokálními medicínskými postupy k prevenci reaktivace hepatitidy B.

U pacientů s CLL byly po uvedení přípravku MabThera na trh velmi vzácně hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.8). Většina pacientů dostávala rituximab v kombinaci s chemoterapií nebo jako součást transplantace krvetvorných kmenových buněk.

Po použití rituximabu byly hlášeny případy meningoencefalitidy způsobené enteroviry, a to včetně úmrtí.

Falešně negativní sérologické testování infekcí

Z důvodu rizika falešně negativního sérologického testování infekcí mají být v případě pacientů s příznaky, které nasvědčují vzácnému infekčnímu onemocnění, např. West Nile viru (západonilské horečky) a neuroborrelióze, zváženy alternativní diagnostické nástroje.

Očkování

Bezpečnost očkování živými virovými vakcínami po léčbě přípravkem MabThera nebyla u pacientů s NHL a CLL studována a očkování živými virovými vakcínami není doporučeno. Pacienti léčení přípravkem MabThera mohou podstoupit očkování neživými vakcínami; účinnost očkování neživými vakcínami však může být nižší. V nerandomizované studii měli pacienti s relapsem nízké maligního NHL léčení monoterapií přípravkem MabThera pro intravenózní podání ve srovnání se zdravými kontrolami nižší odpověď na přeočkování tetanem (16 % vs. 81 %) a očkování látkou Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs. 69 % při zjišťování dvojnásobného vzestupu titru protilátek).

U pacientů s CLL lze vzhledem k podobnostem mezi oběma nemocemi předpokládat obdobné výsledky, avšak v klinických hodnoceních toto nebylo zkoumáno.

Průměrné hodnoty titrů protilátek proti panelu antigenů (*Streptococcus pneumoniae*, chřipka A, příušnice, zarděnky, plané neštovice) byly udrženy nejméně 6 měsíců po léčbě přípravkem MabThera.

Kožní reakce

Byly popsány závažné kožní reakce, jako je například toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevensův-Johnsonův syndrom, některé končící fatálně (viz bod 4.8). V případě výskytu takovéto příhody, s podezřením na souvislost s podáním přípravku MabThera, má být léčba trvale ukončena.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 8,04 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce o objemu 20 ml, což odpovídá 0,6 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V současné době jsou k dispozici pouze omezené údaje o možných lékových interakcích s přípravkem MabThera.

Při současném podávání přípravku MabThera s fludarabinem nebo cyklofosfamidem pacientům s CLL nebyl pozorován žádný účinek na jejich farmakokinetiku. Kromě toho nebyl pozorován žádný zjevný účinek fludarabinu a cyklofosfamidu na farmakokinetiku přípravku MabThera.

Nemocní s protilátkami proti myším bílkovinám (HAMA) nebo s protilátkami proti léku (ADA) mohou mít hypersenzitivní nebo alergické reakce při podání jiných diagnostických nebo léčebných monoklonálních protilátek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k tomu, že rituximab zůstává v těle pacientů s deplecí B-buněk po delší dobu, musí ženy ve fertilním věku během léčby přípravkem MabThera a 12 měsíců po jejím ukončení používat efektivní antikoncepční metody.

Těhotenství

Je známo, že imunoglobuliny IgG přecházejí přes placentární bariéru.

Počet B-lymfocytů u lidských novorozenců po podání přípravku MabThera matce nebyl v klinických hodnoceních studován. Neexistují žádné dostatečné a dobře kontrolované údaje ze studií u těhotných žen, avšak u některých dětí narozených matkám vystaveným v průběhu těhotenství přípravku MabThera byla hlášena přechodná deplece B-buněk a lymfocytopenie. Podobné účinky byly pozorovány ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3). Z těchto důvodů by neměla být MabThera podávána těhotným ženám s výjimkou situace, kdy možný prospěch převáží potencionální riziko.

Kojení

Omezené údaje o vylučování rituximabu do mateřského mléka nasvědčují velmi nízkým koncentracím rituximabu v mléce (relativní dávka pro kojence méně než 0,4 %). Několik případů následného sledování kojených dětí popisují normální růst a vývoj až do 2 let. Protože ale tyto údaje jsou omezené a dlouhodobé výsledky kojených dětí zůstávají neznámé, kojení se během léčby rituximabem a optimálně po dobu 6 měsíců po léčbě rituximabem nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly škodlivé účinky rituximabu nebo rekombinantní vorhyaluronidasy alfa (rHuPH20) na reprodukční orgány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly prováděny žádné studie hodnotící účinky přípravku MabThera na schopnost řídit a obsluhovat stroje, nicméně farmakologická aktivita a dosud hlášené nežádoucí účinky naznačují, že přípravek MabThera nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Informace uvedené v tomto bodě se vztahují k použití přípravku MabThera v onkologii. Pro informace týkající se autoimunitních indikací, prosím, použijte SPC přípravku MabThera pro intravenózní podání.

Shrnutí bezpečnostního profilu

V průběhu klinického programu vývoje byl bezpečnostní profil přípravku MabThera pro subkutánní podání srovnatelný s intravenózní lékovou formou, s výjimkou lokálních kožních reakcí. Lokální kožní reakce, včetně reakcí v místě vpichu injekce, byly u pacientů léčených přípravkem MabThera pro subkutánní podání velmi časté. Ve studii NHL fáze III SABRINA (BO22334) byly lokální kožní reakce hlášeny až u 20 % pacientů, kterým byl podáván přípravek MabThera pro subkutánní podání. Nejčastější lokální kožní reakcí v rameni s přípravkem MabThera pro subkutánní podání byl erytém v místě vpichu injekce (13 %), bolest v místě vpichu injekce (7 %) a edém v místě vpichu injekce (4 %). S výjimkou jednoho pacienta, u kterého se vyskytla lokální kožní reakce stupně 3 (vyrážka v místě vpichu injekce) po prvním podání přípravku MabThera pro subkutánní podání (cyklus 2), byly reakce po subkutánním podání mírné či středně závažné. Lokální kožní reakce jakéhokoli stupně v rameni s přípravkem MabThera pro subkutánní podání byly nejčastější během prvního cyklu subkutánního podání (cyklus 2), následovaném druhým cyklem, a výskyt těchto reakcí se snižoval po podání následujících injekcí. Podobné příhody byly pozorovány ve studii SAWYER u CLL (BO25341) a byly hlášeny až u 42 % pacientů v rameni s přípravkem MabThera pro subkutánní podání. Nejčastějšími lokálními kožními reakcemi byl erytém v místě vpichu injekce (26 %), bolest v místě vpichu injekce (16 %) a otok v místě vpichu injekce (5 %). U dvou pacientů ve studii SAWYER došlo k lokálním kožním reakcím stupně 3 (erytém v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce a otok v místě vpichu injekce).

Nežádoucí účinky hlášené při použití přípravku MabThera pro subkutánní podání

Riziko akutních reakcí souvisejících s podáním subkutánní formy přípravku MabThera bylo hodnoceno ve třech klinických studiích: SparkThera a SABRINA (dvě klinické studie NHL) a SAWYER, klinická studie u CLL.

Ve studii SABRINA byly závažné reakce (stupně ≥ 3) související s podáním subkutánní formy přípravku MabThera hlášeny u 2 pacientů (2 %). Tyto příhody, vyrážka v místě vpichu injekce a sucho v ústech, byly stupně 3.

Ve studii SparkThera nebyly hlášeny žádné závažné reakce související s podáním přípravku.

Ve studii SAWYER (BO25341) byly po podání subkutánní formy přípravku MabThera hlášeny závažné reakce související s podáním (stupeň ≥ 3) u čtyř pacientů (5 %). Tyto příhody byly trombocytopenie stupně 4 a úzkost, erytém v místě vpichu injekce a kopřivka stupně 3.

Nežádoucí účinky hlášené při použití přípravku MabThera pro intravenózní podání

Zkušenosti u nehodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie

Celkový bezpečnostní profil přípravku MabThera je u nehodgkinských lymfomů a chronické lymfocytární leukemie založen na údajích pacientů z klinických studií a po uvedení přípravku na trh. Tito pacienti byli léčeni buď přípravkem MabThera v monoterapii (jako indukční léčbou nebo udržovací léčbou po indukční léčbě), nebo v kombinaci s chemoterapií.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky u pacientů, kteří dostávali přípravek MabThera, byly reakce související s podáním infuze, které se u většiny pacientů objevily v průběhu první infuze. Incidence příznaků souvisejících s podáním infuze se významně snižuje u následujících infuzí a po osmi dávkách přípravku MabThera je nižší než 1 %.

K infekčním příhodám (zejména bakteriálním a virovým) došlo u přibližně 30 - 55 % pacientů v průběhu klinických studií u pacientů s nehodgkinskými lymfomy a u 30 - 50 % pacientů v klinických studiích u pacientů s CLL.

Nejčastěji hlášenými nebo pozorovanými závažnými nežádoucími účinky byly:

- Reakce související s podáním infuze (včetně syndromu z uvolnění cytokinů, syndromu z rozpadu tumoru), viz bod 4.4.
- Infekce, viz bod 4.4.
- Kardiovaskulární poruchy, viz bod 4.4.

Dalšími závažnými hlášenými nežádoucími účinky byly reaktivace hepatitidy B a PML (viz bod 4.4).

Četnosti nežádoucích účinků, které byly hlášeny v souvislosti s podáním samotného přípravku MabThera nebo v kombinaci s chemoterapií, jsou shrnuty v tabulce 1. Četnosti jsou uvedeny jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Ve všech skupinách četností jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky, které byly zjištěny pouze po uvedení přípravku na trh a u nichž nelze určit četnost, jsou uvedeny jako „není známo“, viz poznámky pod čarou.

Tabulka 1 **Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh u pacientů s ne Hodgkinským lymfomem a CLL léčených přípravkem MabThera monoterapií/udržovací léčbou nebo v kombinaci s chemoterapií**

Třídy orgánových systémů dle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	bakteriální infekce, virové infekce, *bronchitida	seps, *pneumonie, *febrilní infekce, *herpes zoster, *infekce dýchacích cest, plísňové infekce, infekce neznámého původu, *akutní bronchitida, *sinusitida, hepatitida B ¹		závažné virové infekce ² , pneumonie vyvolaná <i>Pneumocystis jirovecii</i>	progresivní multifokální leukoencefalopatie	meningoencefalitida způsobená enteroviry ^{2,3}
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie, leukopenie, *febrilní neutropenie, *trombocytopenie	anémie, *pancytopenie, *granulocytopenie	poruchy srážlivosti, aplastická anémie, hemolytická anémie, lymfadenopatie		přechodný vzestup hladin sérových IgM ⁴	pozdní neutropenie ⁴
Poruchy imunitního systému	reakce spojené s infuzí ⁵ , angioedém	hypersenzitivita		anafylaxe	syndrom rozpadu nádoru, syndrom z uvolnění cytokinů ⁵ , sérová nemoc	akutní reverzibilní trombocytopenie související s podáním infuze ⁵
Poruchy metabolismu a výživy		hyperglykémie, pokles hmotnosti, periferní edém, otok obličeje, vzestup LDH, hypokalcémie				
Psychiatrické poruchy			deprese, nervozita			
Poruchy nervového systému		parestézie, hypestézie, agitovanost, nespavost, vasodilatace, závrať, úzkost	porucha vnímání chuti		periferní neuropatie, paresa lícního nervu ⁶	kraniální neuropatie, jiné smyslové poruchy ⁶
Poruchy oka		poruchy slzení, konjunktivitida			závažná porucha zraku ⁶	
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus, bolest uší				porucha sluchu ⁶
Srdeční poruchy		*infarkt myokardu ^{5 a 7} , arytmie, *fibrilace síní, tachykardie, *srdeční porucha	*levostranné srdeční selhání, *supraventrikulární tachykardie, *komorová tachykardie, *angina pectoris, *ischemie myokardu, bradykardie	závažné kardiální poruchy ^{5 a 7}	srdeční selhání ^{5 a 7}	
Cévní poruchy		hypertenze, ortostatická hypotenze, hypotenze			vaskulitida (zejména kožní), leukocytoklastická vaskulitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		bronchospasmus ⁵ , respirační choroby, bolest na hrudi, dušnost, zhoršení kašle, rýma	astma, obliterující bronchiolitida, plicní poruchy, hypoxie	intersticiální plicní onemocnění ⁸	respirační selhání ⁵	plicní infiltrace

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení, průjem, bolesti břicha, dysfágie, stomatitida, zácpa, dyspepsie, nechutenství, podráždění hltanu	zduření břicha		gastrointestinální perforace ⁸	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	svědění, vyrážka, +alopecie	kopřivka, pocení, noční poty, *kožní onemocnění			závažné bulózní kožní reakce, Stevensův- Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) ⁸	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		hypertonie, myalgie, bolesti kloubů, bolesti zad, bolesti krku, bolest				
Poruchy ledvin a močových cest					renální selhání ⁵	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka, zimnice, slabost, bolest hlavy	bolest nádoru, zrudnutí, únava, příznaky nachlazení, +únava, *řesavka, +multiorgánové selhání ⁵	bolest v místě infuze			
Vyšetření	pokles hladin IgG					
Pro každý příznak byla četnost stanovena na základě výskytu reakcí všech stupňů (lehké až závažné) s výjimkou příznaků označených "+", u kterých byla četnost stanovena na základě závažných reakcí (stupeň ≥ 3 dle obecných kritérií toxicity NCI). Jsou uvedeny pouze nejvyšší četnosti ve studiích. ¹ zahrnuje reaktivaci a primární infekce; frekvence je založena na R-FC režimu u relabující/refrakterní CLL ² viz též níže uvedený odstavec infekce ³ pozorováno po uvedení přípravku na trh ⁴ viz též níže uvedený odstavec hematologické nežádoucí reakce ⁵ viz též níže uvedený odstavec účinky spojené s podáním infuze. Vzácně byly hlášeny fatální případy ⁶ příznaky kranální neuropatie. Objevily se v různou dobu nejvýše za několik měsíců po ukončení léčby přípravkem MabThera ⁷ pozorováno zejména u pacientů s předchozím kardiálním onemocněním a/nebo kardiotoxickou chemoterapií a byly většinou spjaty s účinky spojenými s podáním infuze ⁸ včetně fatálních případů						

Následující pojmy byly uváděny jako nežádoucí účinky v průběhu klinických studií, jejich četnost však byla ve skupinách pacientů s přípravkem MabThera podobná nebo nižší než v kontrolních skupinách: hematotoxicita, neutropenické infekce, infekce močových cest, poruchy čítí, horečka.

U více než 50 % pacientů v klinických studiích týkajících se přípravku MabThera pro intravenózní podání byly hlášeny příznaky, které byly suspektní jako účinky spojené s podáním infuze a byly zejména pozorovány v průběhu první infuze, obvykle v první hodině nebo v prvních dvou hodinách. Tyto příznaky byly většinou horečka, zimnice a ztuhlost. Mezi další příznaky patří zrudnutí, angioedém, bronchospasmus, zvracení, nauzea, kopřivka/vyrážka, únava, bolest hlavy, podráždění hltanu, rýma, svědění, bolest, tachykardie, hypertenze, hypotenze, dušnost, dyspepsie, slabost a známky syndromu rozpadu nádoru. Závažné reakce spojené s podáním infuze (například bronchospasmus, hypotenze) se vyskytly až u 12 % případů. Další reakce, které byly v několika případech hlášeny, byly infarkt myokardu, fibrilace síní, plicní edém a akutní reverzibilní trombocytopenie. S nižší nebo neznámou četností byly hlášeny exacerbace již existujících kardiálních onemocnění, jako jsou angina pectoris nebo městnavé srdeční selhání nebo závažné kardiální poruchy (srdeční selhání, infarkt myokardu, fibrilace síní), edém plic, multiorgánové selhání, syndrom rozpadu tumoru, syndrom uvolnění cytokinů, renální selhání a respirační selhání. Incidence příznaků spojených s podáním infuze se významně snížila u následných intravenózních infuzí a je < 1 % pacientů při osmém cyklu léčby obsahující přípravek MabThera.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

I když přípravek MabThera způsobuje depleci B-lymfocytů u 70 % až 80 % pacientů, snížení sérových koncentrací imunoglobulinů se vyskytuje jen u malého počtu pacientů.

V randomizovaných studiích byly v ramenech obsahujících přípravek MabThera s vyšší četností hlášeny lokalizované infekce kandidou a herpes zoster. Závažné infekce byly hlášeny u asi 4 % pacientů léčených přípravkem MabThera v monoterapii. V průběhu udržovací léčby přípravkem MabThera až po dobu dvou let byly pozorovány vyšší četnosti infekcí celkové, včetně infekcí stupně 3 a 4 ve srovnání s obdobím observace. Po dobu dvouletého léčebného období nebyla hlášena žádná kumulativní toxicita z hlediska infekce. Dále byly hlášeny při léčbě přípravkem MabThera jiné závažné virové infekce buď nové, reaktivované nebo exacerbované, z nichž některé byly fatální. Většina pacientů dostávala přípravek MabThera v kombinaci s chemoterapií nebo jako součást transplantace hematopoetických kmenových buněk. Příklady těchto závažných virových infekcí jsou infekce způsobené herpetickými viry (cytomegalovirem, virem varicella zoster a herpes simplex virem), JC virem (PML), enterovirem (meningoencefalitida) a virem hepatitidy C (viz bod 4.4). V klinických studiích byly rovněž zaznamenány případy fatální PML, které se objevily po progresi onemocnění a jeho opakované léčbě. Byly hlášeny případy reaktivace hepatitidy B, z nichž většina byla u pacientů, kteří dostávali přípravek MabThera v kombinaci s cytotoxickou chemoterapií. U pacientů s relabující/refrakterní CLL byla incidence infekce hepatitidou B stupně 3/4 (reaktivace a primární infekce) 2 % v rameni R-FC oproti 0 % v rameni FC. Byla pozorována progresse Kaposiho sarkomu u pacientů vystavených přípravku MabThera, kteří již dříve Kaposiho sarkomem trpěli. Tyto případy se vyskytly u neschválených indikací a většina pacientů byla HIV pozitivní.

Hematologické nežádoucí účinky

V klinických studiích s monoterapií přípravkem MabThera podávaným po dobu 4 týdnů se u malého počtu pacientů vyskytly hematologické abnormality a byly většinou mírné a reverzibilní. Závažné (stupně 3/4) neutropenie byly hlášeny u 4,2 %, anémie u 1,1 % a trombocytopenie u 1,7 % pacientů. V průběhu udržovací léčby přípravkem MabThera po dobu až dvou let byly hlášeny leukopenie (5 % oproti 2 %, stupně 3/4) a neutropenie (10 % oproti 4 %, stupně 3/4) s vyšší incidencí oproti pouhému sledování. Incidence trombocytopenie byla nízká (< 1 %, stupně 3/4) a nelišila se mezi jednotlivými léčebnými rameny. V průběhu léčebného cyklu ve studiích s přípravkem MabThera v kombinaci s chemoterapií byly hlášeny leukopenie stupně 3/4 (R-CHOP 88 % oproti CHOP 79 %, R-FC 23 % oproti FC 12 %), neutropenie stupně 3/4 (R-CVP 24 % oproti CVP 14 %; R-CHOP 97 % oproti CHOP 88 %, R-FC 30 % oproti FC 19 % u dříve neléčených pacientů s CLL), pancytopenie stupně 3/4 (R-FC 3 % oproti FC 1 % u dříve neléčených pacientů s CLL) s obvykle vyšší četností v porovnání se samotnou chemoterapií. Vyšší incidence neutropenie u pacientů léčených přípravkem MabThera a chemoterapií však nebyla spojena s vyšší incidencí infekcí a infestací v porovnání s pacienty léčenými samotnou chemoterapií. Studie s intravenózní formou přípravku MabThera u dosud neléčené a relabující/refrakterní CLL prokázaly, že až u 25 % pacientů léčených R-FC byla neutropenie po léčbě přípravkem MabThera společně s FC prolongovaná (definováno jako počet neutrofilů, který zůstává nižší než $1 \times 10^9/l$ mezi 24. dnem a 42. dnem po poslední dávce) nebo se vyskytla s opožděným nástupem (definováno jako počet neutrofilů nižších než $1 \times 10^9/l$ později než 42 dnů po poslední dávce u pacientů bez předchozí prolongované neutropenie nebo u těch, u nichž před 42. dnem došlo k úpravě). Nebyly hlášeny žádné rozdíly v incidenci anémie. Některé případy pozdní neutropenie se objevily více než 4 týdny po poslední infuzi přípravku MabThera. Ve studii první linie u CLL došlo u pacientů ve stádiu C dle Bineta v rameni R-FC k více nežádoucím příhodám ve srovnání s ramenem FC (R-FC 83 % oproti FC 71 %). Ve studii s relabující/refrakterní CLL byla hlášena trombocytopenie stupně 3/4 u 11 % pacientů ve skupině R-FC ve srovnání s 9 % pacientů ve skupině FC.

Ve studiích s přípravkem MabThera u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií byla po zahájení léčby pozorována přechodná zvýšení sérových hladin IgM, což může souviset s hyperviskozitou a souvisejícími příznaky. Přechodný vzestup IgM se obvykle v průběhu 4 měsíců vrátil k alespoň výchozí hodnotě.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

V průběhu klinických studií s monoterapií přípravkem MabThera byly hlášeny kardiovaskulární příhody u 18,8 % pacientů, přičemž nejčastěji hlášenými událostmi byly hypotenze a hypertenze. V průběhu infuze byly hlášeny případy arytmií stupně 3 nebo 4 (včetně ventrikulární a supraventrikulární tachykardie) a angina pectoris. V průběhu udržovací léčby byla incidence kardiálních onemocnění stupně 3/4 srovnatelná u pacientů léčených přípravkem MabThera a u pacientů pouze sledovaných. Jako závažné nežádoucí účinky (včetně fibrilace síní, infarktu myokardu, levostranného komorového selhání a myokardiální ischemie) byly hlášeny kardiální příhody u 3 % pacientů léčených přípravkem MabThera ve srovnání s < 1 % u sledování. Ve studiích hodnotících přípravek MabThera v kombinaci s chemoterapií byla incidence kardiálních arytmií stupně 3 a 4, především supraventrikulárních arytmií, jako je tachykardie a sínový flutter/fibrilace vyšší ve skupině R-CHOP (14 pacientů, 6,9 %) ve srovnání se skupinou CHOP (3 pacienti, 1,5 %). Všechny tyto arytmiie se buď vyskytly v souvislosti s infuzí přípravku MabThera, nebo souvisely s predisponujícími podmínkami, jako byly horečka, infekce, akutní infarkt myokardu nebo již existujících respiračních a kardiovaskulárních onemocnění. Nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi skupinami R-CHOP a CHOP v incidenci jiných kardiálních událostí stupně 3 a 4 včetně srdečního selhání, infarktu myokardu a manifestace onemocnění koronárních tepen. U CLL byla celková incidence kardiálních onemocnění stupně 3 nebo 4 nízká jak ve studii první linie (4 % R-FC, 3 % FC), tak i ve studii u relabujících/refrakterní CLL (4 % R-FC, 4 % FC).

Respirační systém

Byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění, některé končící úmrtím.

Neurologické poruchy

V průběhu léčebného období (indukční fáze léčby zahrnující R-CHOP pro maximálně 8 cyklů), čtyři pacienti (2 %) léčení ve skupině R-CHOP, všichni s kardiovaskulárními rizikovými faktory, prodělali během prvního léčebného cyklu tromboembolickou cerebrovaskulární příhodu. Ve výskytu dalších tromboembolických příhod nebyl mezi skupinami žádný rozdíl. Naopak, tři pacienti (1,5 %) v rameni CHOP měli cerebrovaskulární příhodu, u všech se objevila v období následného pozorování. U CLL byla celková incidence onemocnění nervového systému stupně 3 nebo 4 nízká jak ve studii první linie (4 % R-FC, 4 % FC), tak i ve studii u relabujících/refrakterní CLL (3 % R-FC, 3 % FC).

Byly hlášeny případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)/syndromu reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS). Znamky a příznaky zahrnovaly zrakové poruchy, bolest hlavy, křeče a psychické poruchy, s nebo bez průvodní hypertenze. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrzení zobrazovacím vyšetřením mozku. U hlášených případů byly zaznamenány rizikové faktory PRES/RPLS, které zahrnují průvodní onemocnění pacienta, hypertenzi, imunosupresivní léčbu a/nebo chemoterapii.

Gastrointestinální onemocnění

Gastrointestinální perforace, v některých případech vedoucí k úmrtí, byly pozorovány u pacientů, kteří dostávali přípravek MabThera v léčbě ne Hodgkinského lymfomu (NHL). Ve většině těchto případů byla MabThera podávána s chemoterapií.

Hladiny IgG

V klinických studiích hodnotících udržovací léčbu přípravkem MabThera u relabujících/refrakterního folikulárního lymfomu byly po indukční léčbě střední hladiny IgG pod dolní hranicí normy (LLN) (< 7 g/l) v rameni s pouhým sledováním i v rameni s přípravkem MabThera. V rameni se sledováním došlo následně k vzestupu střední hladiny IgG nad LLN, ale v rameni s přípravkem MabThera zůstaly nezměněny. Podíl pacientů se střední hladinou IgG pod LLN byl v rameni s přípravkem MabThera přibližně 60 % po celou dobu 2letého léčebného období, zatímco v rameni se sledováním tento podíl poklesl (36 % po 2 letech).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácně byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a Stevensův-Johnsonův syndrom, některé končící úmrtím.

Vybrané skupiny pacientů - Monoterapie přípravkem MabThera

Starší pacienti (nad 65 let):

Incidence nežádoucích účinků všech stupňů a stupně 3/4 byla obdobná u starších pacientů v porovnání s mladšími pacienty (do 65 let).

Pacienti s objemným (bulky) onemocněním:

U pacientů s objemným onemocněním byla zjištěna vyšší incidence nežádoucích účinků stupně 3/4 ve srovnání s pacienty bez rozsáhlého nádorového postižení (25,6 % versus 15,4 %). Incidence jakéhokoli stupně nežádoucích účinků byla mezi oběma skupinami obdobná.

Opakovaná léčba:

Procento pacientů hlásících nežádoucí účinky po opětovném zahájení léčby dalšími cykly přípravku MabThera bylo podobné jako procento pacientů uvádějící nežádoucí účinky po prvním podání přípravku (jakýkoliv stupeň a stupeň 3/4 nežádoucích účinků).

Dílčí populace pacientů - kombinovaná léčba s přípravkem MabThera

Starší pacienti (nad 65 let)

Incidence nežádoucích příhod týkajících se krve a lymfatického systému stupně 3/4 byla u starších pacientů s dosud neléčenou nebo relabující/refrakterní CLL vyšší ve srovnání s mladšími pacienty (do 65 let).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Z klinických studií u lidí jsou dostupné omezené zkušenosti s podáním dávek vyšších než je schválená dávka intravenózního přípravku MabThera. Dosud nejvyšší intravenózní dávka přípravku MabThera testovaná u lidí je 5000 mg (2250 mg/m²), testovaná ve studii se zvyšováním dávek u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií. Nebyly zjištěny žádné další bezpečnostní signály.

U pacientů, u kterých se vyskytne předávkování, má být okamžitě přerušena infuze a mají být pečlivě sledováni.

V klinické studii SABRINA(BO22334) přípravku MabThera pro subkutánní podání byla třem pacientům s NHL nedoplněním podána subkutánní forma intravenózně až do výše maximální dávky rituximabu 2780 mg, a to bez žádných nežádoucích účinků.

Pacienti, u kterých se vyskytne předávkování nebo chybná medikace přípravkem MabThera, mají být pečlivě sledováni.

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno pět případů předávkování přípravkem MabThera. Ve třech případech nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Dva nežádoucí účinky, které byly hlášeny, byly příznaky podobné chřipce (flu-like) při dávce 1,8 g rituximabu a fatální respirační selhání při dávce 2 g rituximabu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, ATC kód: L01FA01

Přípravek MabThera pro subkutánní podání obsahuje rekombinantní vorhyaluronidasu alfa (rHuPH20), enzym používaný ke zvýšení disperze a absorpce současně podávaných látek, pokud je podávána subkutánně.

Mechanismus účinku

Rituximab se specificky váže na transmembránový antigen CD20, což je neglykosylovaný fosfoprotein vyskytující se na pre-B a zralých B-lymfocytech. Tento antigen je exprimován > 95 % všech ne Hodgkinských lymfomů původem z B-buněk.

CD20 se nachází na normálních i maligních B-lymfocytech, není přítomen na hematopoetických kmenových buňkách, pro-B-buňkách, normálních plazmatických buňkách ani na jiných normálních tkáních. Antigen se po navázání protilátky neinternalizuje a není také uvolňován z povrchu buňky. CD20 necirkuluje v plazmě jako volný antigen a tedy nevzniká kompetice o navázání protilátek.

Rituximab se svým Fab fragmentem naváže na CD20 antigen na povrchu B-lymfocytů a prostřednictvím Fc domény může být zahájena efektorová imunitní reakce, která vede k lýze B-lymfocytů. Možné mechanismy, kterými je lýza B-lymfocytů zprostředkována, zahrnují jednak cytotoxickou reakci vyvolanou účinkem komplementu (CDC), jejímž prvním krokem je vazba C1q a jednak protilátkami zprostředkovanou buněčnou cytotoxicitu (ADCC), která závisí na aktivaci jednoho či více Fcγ receptorů na povrchu granulocytů, makrofágů a NK buněk. Rovněž bylo prokázáno, že vazba rituximabu na antigen CD20 přítomný na B-lymfocytech vyvolává buněčnou smrt navozením apoptózy.

Farmakodynamické účinky

Počet B-lymfocytů v periferní krvi se snižuje pod normu po podání první dávky přípravku MabThera. U pacientů léčených z důvodu hematologických malignit se objevila nová populace B-buněk během 6 měsíců po léčbě a obvykle byl jejich normální počet obnoven během 12 měsíců po ukončení terapie, ačkoli u některých pacientů to může trvat déle (se střední dobou do znovuoobjevení lymfocytů až 23 měsíců po indukční léčbě). U pacientů s revmatoidní artritidou byla po podání dvou infuzí 1000 mg přípravku MabThera v odstupu 14 dní pozorována bezprostřední deplece B-lymfocytů v periferní krvi. Počet B-lymfocytů v periferní krvi začal stoupat od 24. týdne a u většiny pacientů bylo pozorováno obnovení populace do 40. týdne, ať byl přípravek MabThera podáván jako monoterapie nebo v kombinaci s methotrexátem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost subkutánní formy přípravku MabThera u chronické lymfocytární leukemie

U pacientů s dosud neléčenou CLL byla provedena multicentrická, randomizovaná, otevřená studie (SAWYER BO25341) s paralelními skupinami, fáze Ib, složená ze dvou částí, která zkoumala non-inferioritu farmakokinetického profilu společně s účinností a bezpečností subkutánní formy přípravku MabThera v kombinaci s chemoterapií.

Cílem 1. části bylo vybrat dávku subkutánní formy přípravku MabThera, u níž byly dosaženy srovnatelné nejnižší sérové (C_{trough}) hladiny přípravku MabThera jako u intravenózní formy přípravku MabThera. Celkem bylo zařazeno 64 pacientů s CLL v kterémkoli okamžiku před 5. cyklem jejich léčby intravenózní formou přípravku MabThera v kombinaci s chemoterapií. Pro 2. část studie byla vybrána dávka 1600 mg subkutánní formy přípravku MabThera.

Cílem 2. části bylo stanovit non-inferioritu u pozorovaných nejnižších C_{trough} hladin mezi vybranou subkutánní dávkou přípravku MabThera a referenční intravenózní dávkou přípravku MabThera. Do následujících dvou léčebných skupin bylo randomizováno celkem 176 pacientů s CLL:

- MabThera subkutánní (n = 88): 1. cyklus podání přípravku MabThera intravenózně 375 mg/m² v kombinaci s chemoterapií a následující cykly (2 - 6) podávání přípravku MabThera subkutánně 1600 mg v kombinaci s chemoterapií.
- MabThera intravenózní (n = 88): 1. cyklus podání přípravku MabThera intravenózně 375 mg/m² v kombinaci s chemoterapií následovaný až 5 cykly podávání přípravku MabThera intravenózně 500 mg/m² v kombinaci s chemoterapií.

Četnosti odpovědí v analýze 176 pacientů ve 2. části studie SAWYER jsou zobrazeny v tabulce 2.

Tabulka 2 Výsledky účinnosti pro SAWYER (BO25341) (Populace “Intent to Treat”)

		2. část n = 176	
		Rituximab intravenózní podání (n = 88)	Rituximab subkutánní podání (n = 88)
ORR ^a	Bodový odhad	80,7 % (n = 71)	85,2 % (n = 75)
	95% interval spolehlivosti	[70,9 %, 88,3 %]	[76,1 %, 91,9 %]
CRR ^a	Bodový odhad	31,8 % (n = 28)	27,3 % (n = 24)
	95% interval spolehlivosti	[22,3 %, 42,6 %]	[18,3 %, 37,8 %]
PFS ^b	Podíl s událostí PFS	42,0 % (n = 37)	34,1 % (n = 30)
	95% interval spolehlivosti	0,76 [0,47 %, 1,23 %]	

ORR - četnost celkové odpovědi

CRR - četnost kompletních remisí

PFS - přežití bez progresu (podíl s událostí, progresí/relapsem onemocnění nebo úmrtím z jakékoli příčiny)

^a - sledovací návštěva 3 měsíce od ukončení léčby (2. část)

^b - při závěrečné analýze (medián sledování 53 měsíců)

Celkově výsledky potvrzují, že subkutánní forma přípravku MabThera 1600 mg má srovnatelný profil přínosu/rizika jako intravenózní forma přípravku MabThera 500 mg/m².

Imunogenita

Údaje z programu vývoje přípravku MabThera pro subkutánní podání naznačují, že tvorba protilátek proti rituximabu (ADA) je po subkutánním podání srovnatelná s jejich tvorbou po intravenózním podání. Ve studii SAWYER (BO25341) byla incidence léčbou indukovaných/zvýšených protilátek proti rituximabu podobná v obou léčebných ramenech; 15 % u intravenózního podání oproti 12 % u subkutánního podání. Incidence léčbou indukovaných/zvýšených protilátek proti rHuPH20, měřená pouze u pacientů v rameni se subkutánní léčbou, byla 12 %. Žádný z pacientů, kteří byli pozitivně testováni na přítomnost protilátek anti-rHuPH20, nebyl pozitivně testován na přítomnost neutralizujících protilátek.

Klinický význam rozvoje protilátek proti rituximabu či proti rHuPH20 po léčbě přípravkem MabThera pro subkutánní podání není znám. Není zřejmý žádný zjevný vliv přítomnosti protilátek proti rituximabu nebo proti rHuPH20 na bezpečnost, účinnost nebo farmakokinetiku přípravku MabThera.

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku MabThera koncentrát pro infuzní roztok u chronické lymfocytární leukemie

Ve dvou otevřených, randomizovaných studiích bylo randomizováno celkem 817 dosud neléčených pacientů a 552 pacientů s relabující/refrakterní CLL k léčbě buď chemoterapií FC (fludarabin 25 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m², 1. - 3. den) každé 4 týdny po dobu 6 cyklů nebo přípravkem MabThera v kombinaci s FC (R-FC). Přípravek MabThera byl v průběhu 1. cyklu podáván v dávce 375 mg/m² den před chemoterapií a v dávce 500 mg/m² 1. den každého následujícího léčebného cyklu. Pacienti byli ze studie u relabující/refrakterní CLL vyloučeni, pokud byli v minulosti léčeni monoklonálními protilátkami nebo pokud byli refrakterní (definováno jako neschopnost dosáhnout parciální remise po dobu alespoň 6 měsíců) vůči fludarabinu nebo jakémukoli nukleosidovému analogu. Analýza účinnosti byla provedena u celkem 810 pacientů (403 R-FC, 407 FC) ve studii léčby první linie (tabulka 2a a tabulka 2b) a u 552 pacientů (276 R-FC, 276 FC) ve studii s relabující/refrakterní CLL (tabulka 3).

Ve studii první linie léčby byl po střední době pozorování 48,1 měsíce medián PFS ve skupině R-FC 55 měsíců a ve skupině FC 33 měsíců ($p < 0,0001$, log-rank test). Analýza celkového přežití ukázala významnou prospěšnost léčby R-FC oproti samotné chemoterapii FC ($p = 0,0319$, log-rank test) (tabulka 2a). Prospěšnost z hlediska PFS byla konzistentně pozorovaná ve většině patientských podskupin analyzovaných podle rizika onemocnění při zahájení (tj. stadia dle Bineta A-C) (tabulka 2b).

Tabulka 2a První linie léčby chronické lymfocytární leukemie
Přehled výsledků účinnosti pro přípravek MabThera společně s FC oproti samotné FC - průměrná doba pozorování 48,1 měsíce

Parametr účinnosti	Kaplan-Meierův odhad střední doby do události (měsíce)			Redukce rizika
	FC (n = 409)	R-FC (n = 408)	Log-Rank p hodnota	
Přežití bez progresu (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Celkové přežití	NR	NR	0,0319	27 %
Přežití bez události	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Četnost odpovědi (CR, nPR, nebo PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
Četnosti CR	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Trvání odpovědi*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Přežití bez onemocnění (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Doba do nové léčby	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Četnosti odpovědi a četnosti CR analyzované pomocí Chí-kvadrát testu. NR: nedosaženo; n.a.: nepoužitelné

*: použitelné pouze u pacientů, kteří dosáhli CR, nPR, PR

**: použitelné pouze u pacientů, kteří dosáhli CR

Tabulka 2b Léčba první linie chronické lymfocytární leukemie
Poměry rizika přežití bez progresu podle stádia dle Bineta (ITT) - střední doba pozorování 48,1 měsíce

Přežití bez progresu (PFS)	Počet pacientů		Poměr rizik (95% CI)	p-hodnota (Waldův test, neupraveno)
	FC	R-FC		
Stádium dle Bineta A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stádium dle Bineta B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Stádium dle Bineta C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Interval spolehlivosti

Ve studii s relabující/refrakterní CLL bylo střední přežití bez progresu (primární cílový parametr) 30,6 měsíce ve skupině R-FC a 20,6 měsíce ve skupině FC ($p = 0,0002$, log-rank test). Prospěšnost z hlediska PFS byla konzistentně pozorována v téměř všech patientských podskupinách analyzovaných podle rizika onemocnění při zahájení. Ve skupině R-FC bylo hlášeno mírné, ale nevýznamné zlepšení celkového přežití oproti rameni FC.

U pacientů s relabujícím nebo refrakterním onemocněním nejsou dostupná žádná PK/klinická data.

Tabulka 3 Léčba relabující/refrakterní chronické lymfocytární leukemie - přehled výsledků účinnosti pro přípravek MabThera společně s FC oproti samotné FC (střední doba pozorování 25,3 měsíce)

Parametr účinnosti	Kaplan-Meierův odhad střední doby do události (měsíce)			Redukce rizika
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	Log-Rank p hodnota	
Přežití bez progresu (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Celkové přežití	51,9	NR	0,2874	17 %
Přežití bez události	19,3	28,7	0,0002	36 %
Četnost odpovědi (CR, nPR, nebo PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
Četnosti CR	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Trvání odpovědi *	27,6	39,6	0,0252	31 %
Přežití bez onemocnění (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Doba do nové léčby CLL	34,2	NR	0,0024	35 %

Četnosti odpovědi a četnosti CR analyzované pomocí Chí-kvadrát testu.

*: použitelné pouze u pacientů, kteří dosáhli CR, nPR, PR NR: nedosaženo; n.a.: nepoužitelné

**: použitelné pouze u pacientů, kteří dosáhli CR

Výsledky dalších podpůrných studií používajících přípravek MabThera v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými režimy (včetně CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustinu a kladribinu) v léčbě pacientů s dosud neléčenou a/nebo relabující/refrakterní CLL také prokázaly vysoké četnosti celkových odpovědi s prospěšností z hlediska četností PFS, i když s mírně vyšší toxicitou (zvláště myelotoxicitou). Tyto studie podporují použití přípravku MabThera s jakoukoli chemoterapií. Údaje u přibližně 180 pacientů předléčených přípravkem MabThera prokázaly klinickou prospěšnost (včetně CR) a odůvodňují opakování léčby přípravkem MabThera.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rituximabem u všech podskupin pediatrické populace s chronickou lymfocytární leukémií. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Přípravek MabThera byl ve fixní dávce 1600 mg podáván subkutánně po dobu 5 cyklů ve 4týdenních intervalech následujících po prvním cyklu intravenózní formy přípravku MabThera u dosud neléčených pacientů s CLL v kombinaci s chemoterapií (fludarabin a cyklofosfamid (FC)). Sérová hladina přípravku MabThera C_{max} byla v rameni se subkutánní léčbou v 6. cyklu nižší než v rameni s intravenózní léčbou, s hodnotami geometrického průměru (CV %) 202 (36,1) $\mu\text{g/ml}$ a 280 (24,6) $\mu\text{g/ml}$ s výsledným poměrem geometrických průměrů ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) 0,719 (90% interval spolehlivosti: 0,653; 0,792). Geometricky průměrný t_{max} byl ve skupině se subkutánním přípravkem MabThera přibližně 3 dny ve srovnání s t_{max} , který se ve skupině s intravenózním přípravkem MabThera vyskytuje při nebo těsně na konci infuze. Geometricky průměrné nejnižší hodnoty C_{trough} (CV %) v 5. cyklu (před podáním dávky v 6. cyklu) byly ve skupině se subkutánním přípravkem MabThera vyšší než ve skupině s intravenózním přípravkem MabThera; 97,5 $\mu\text{g/ml}$ (42,6) oproti 61,5 $\mu\text{g/ml}$ (63,9) v tomto pořadí s výsledným poměrem upravených geometrických průměrů

[90% interval spolehlivosti] 1,53 [1,27 - 1,85]. Obdobně byly hodnoty geometricky průměrné AUC (CV %) v 6. cyklu vyšší ve skupině se subkutánním přípravkem MabThera než ve skupině s intravenózním přípravkem MabThera; 4088 $\mu\text{g}\cdot\text{den}/\text{ml}$ (34,2) oproti 3630 $\mu\text{g}\cdot\text{den}/\text{ml}$ (32,8) v tomto pořadí s výsledným poměrem upravených geometrických průměrů [90% interval spolehlivosti] 1,10 [0,98 - 1,24].

Podle populační farmakokinetické analýzy studie BO25341 (SAWYER) byla odhadnutá absolutní biologická dostupnost 68,4 %.

Distribuce/Eliminace

Odhadovaný poločas subkutánní formy přípravku MabThera 1600 mg je 30 dnů, odhadovaná clearance je 0,22 l/den a distribuční objem v centrálním kompartmentu je 4,65 l.

Zvláštní populace

Jak je u monoklonálních protilátek typické, záležely farmakokinetické parametry rituximabu na velikosti tělesných rozměrů. Všechny parametry clearance a objemu se zvyšovaly s BSA. Centrální objem byl navíc mírně (9 %) nižší u žen ve srovnání s muži. Absorpční parametry subkutánní formy se snižovaly se stoupajícím BMI. Podmíněné simulace, které shrnovaly dopad závislosti všech tělesných rozměrů na expozici rituximabu prokázaly, že přestože fixní dávkování subkutánně vede k vyšším rozdílům v expozici (C_{trough} a AUC_{τ}) mezi pacienty s malými a velkými tělesnými rozměry ve srovnání s intravenózním dávkováním upraveným podle hmotnosti, umožňuje zachovat hodnoty C_{trough} a AUC_{τ} ve skupinách všech tělesných rozměrů na hladinách, které nejsou nižší než hladiny dosažené při intravenózním podávání, a tedy dosahují přinejmenším stejné cílové saturace jako při intravenózním podání. U pacientů vážících > 90 kg byly hodnoty C_{trough} stejné u intravenózních i subkutánních režimů. U pacientů vážících mezi 60 - 90 kg a < 60 kg, byly průměrné hodnoty C_{trough} po intravenózním podání přibližně o 16 % a 34 % nižší ve srovnání se subkutánním režimem. Obdobně byly u pacientů ve vysokém tercilu BSA hodnoty C_{trough} stejné u intravenózních i subkutánních režimů. U pacientů ve středních a dolních tercilech BSA byly průměrné hodnoty C_{trough} po intravenózním podání přibližně o 12 % a 26 % nižší ve srovnání se subkutánním režimem.

Kromě závislosti na tělesných rozměrech byla u pacientů s větší výchozí velikostí nádoru vyšší na čase závislá clearance, což odpovídá eliminaci zprostředkované cílovým místem („target-mediated“). Vyšší na čase závislá clearance u pacientů s větší náloží onemocnění by vedla k nižší úvodní expozici a delšímu času potřebnému pro dosažení stejné expozice jako u pacientů s nízkou náloží onemocnění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Rituximab se ukázal jako látka vysoce specifická k CD20 antigenu na B-lymfocytech. Studie prováděné na opicích cynomolgus neprokázaly jiný druh toxicity než očekávanou farmakologickou depleci B-lymfocytů v periferní krvi a v lymfatických tkáních.

Studie vývojové toxicity byly provedeny u opic rodu cynomolgus při podávání dávek do 100 mg/kg (20. - 50. den březosti) a neprokázaly žádnou embryotoxicitu pro plod, která by byla spojena s rituximabem. V závislosti na dávce přípravku však byla pozorována farmakologická deplece B-lymfocytů v lymfatických orgánech plodu, která přetrvávala postnatálně a byla doprovázena snížením hladiny IgG u novorozenech opic. Počet B-lymfocytů se u těchto zvířat vrátil k normální hodnotě během 6 měsíců po narození a nedošlo ke snížené reakci na imunizaci.

Standardní testy pro vyšetření mutagenity nebyly prováděny, neboť tyto testy nejsou pro tento typ molekuly relevantní. Dlouhodobé studie na zvířatech, které by měly určovat karcinogenní potenciál rituximabu, nebyly provedeny.

Nebyly provedeny konkrétní studie stanovující účinky rituximabu nebo rHuPH20 na fertilitu. V obecných studiích toxicity na opicích cynomolgus nebyly pozorovány žádné škodlivé účinky na reprodukční orgány samců či samic. Navíc nebyly prokázány žádné účinky rHuPH20 na kvalitu spermatu.

V embryofetálních vývojových studiích u myši, rHuPH20 způsobil snížení hmotnosti plodu a ztrátu implantací vajíčka při systémových expozicích dostatečně převyšujících terapeutické expozice u lidí. Neexistují žádné důkazy o dysmorfogenezi (tj. teratogenitě) v důsledku systémové expozice rHuPH20.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Vorhyaluronidasa alfa
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát trehalózy
Methionin
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Mezi přípravkem MabThera pro subkutánní podání a polypropylenovým nebo polykarbonátovým materiálem injekční stříkačky nebo transferem z nerezové oceli a injekčními jehlami a polyetylenovou Luer kuželovitou zátkou nebyla pozorována inkompatibilita.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
3 roky

Po prvním otevření

Po přenosu roztoku přípravku MabThera pro subkutánní podání z injekční lahvičky do injekční stříkačky je roztok fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C a následně pak 8 hodin při 30 °C při difúzním denním světle.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, příprava má být provedena za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I, s pryžovou zátkou s hliníkovým uzávěrem a modrým plastovým „flip-off“ diskem, obsahující 1600 mg/13,4 ml rituximabu.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek MabThera je dodáván ve sterilních, nepyrogenních lahvičkách na jedno použití bez konzervačních látek. K přípravě přípravku MabThera použijte sterilní jehlu a injekční stříkačku. Injekční lahvička obsahuje odlepovací nálepku, na které je uvedena síla, cesta podání a indikace. Tato nálepka má být z injekční lahvičky před použitím odstraněna a přilepena na injekční stříkačku. Následující body musí být přesně dodržovány, pokud jde o používání a likvidaci injekčních stříkaček a jiných ostrých předmětů:

- Jehly a injekční stříkačky nesmí být nikdy znovu použity
- Všechny použité jehly a injekční stříkačky vložte do kontejneru na ostré předměty (kontejner odolný proti propíchnutí).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/98/067/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. června 1998
Datum posledního prodloužení registrace: 20. května 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

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

Samsung BioLogics
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Korea

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Neonkologické indikace:

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, že všem lékařům, kteří budou předepisovat přípravek MabThera, jsou poskytnuty následující materiály:

Informace o přípravku

Karta pro pacienta

Karta pro pacienta s jiným než onkologickým onemocněním léčeného přípravkem MabThera má obsahovat následující základní údaje:

- Nezbytnost mít kartu stále u sebe a ukázat ji každému ošetřujícímu lékaři nebo zdravotnickému personálu
- Upozornění na riziko infekcí a PML, včetně příznaků
- Nezbytnost kontaktovat ošetřujícího lékaře, jakmile se příznaky objeví

Karta pro pacienta musí být před distribucí odsouhlasena národní autoritou.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

MabThera 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

rituximab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička obsahuje 10 mg/ml rituximabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Natrium-citrát, polysorbát 80, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda pro injekci.
Pro více informací si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

100 mg/10 ml

2 injekční lahvičky o objemu 10 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro intravenózní podání po naředění

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/98/067/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

MabThera 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

rituximab

i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro intravenózní podání po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

Injekční lahvička 10 ml (10 mg/ml)

100 mg/10 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

MabThera 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

rituximab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička obsahuje 10 mg/ml rituximabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Natrium-citrát, polysorbát 80, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda pro injekci.

Pro více informací si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička o objemu 50 ml

500 mg/50 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro intravenózní podání po naředění

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/98/067/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

MabThera 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

rituximab

i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro intravenózní podání po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

Injekční lahvička 50 ml (10 mg/ml)

500 mg/50 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

MabThera 1400 mg subkutánní injekční roztok

rituximab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička obsahuje 1400 mg/11,7 ml rituximabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Vorhyaluronidasa alfa

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu

Dihydrát trehalózy

Methionin

Polysorbát 80

Voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1400 mg/11,7 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/98/067/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

MabThera 1400 mg subkutánní injekční roztok

rituximab

subkutánní

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pouze pro subkutánní podání

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1400 mg/11,7 ml

6. JINÉ**Informace uvedené na odlepovací nálepce**

Lot

MabThera 1400 mg

rituximab

1400 mg/11,7 ml

s.c. u nehodgkinského lymfomu

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

MabThera 1600 mg subkutánní injekční roztok

rituximab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička obsahuje 1600 mg/13,4 ml rituximabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Vorhyaluronidasa alfa

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu

Dihydrát trehalózy

Methionin

Polysorbát 80

Voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1600 mg/13,4 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/98/067/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

MabThera 1600 mg subkutánní injekční roztok

rituximab

subkutánní

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pouze pro subkutánní podání

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1600 mg/13,4 ml

6. JINÉ**Informace uvedené na odlepovací nálepce**

Lot

MabThera 1600 mg

rituximab

1600 mg/13,4 ml

s.c. u chronické lymfocytární leukemie

TEXT KARTY PRO PACIENTA S JINÝM NEŽ ONKOLOGICKÝM ONEMOCNĚNÍM

<u>Karta pacienta s neonkologickým onemocněním léčeného přípravkem MABTHERA (rituximab)</u> Proč jsem dostal(a) tuto kartu? U tohoto léčivého přípravku se může projevit vyšší náchylnost k infekcím. Tato karta Vám říká: • Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek MabThera užívat • Jaké jsou příznaky infekce • Co máte dělat, jestliže se u Vás infekce projeví. Na zadní straně této karty je také uvedeno Vaše jméno, jméno lékaře a jeho telefonní číslo. Co mám dělat s touto kartou? • Tuto kartu mějte vždy u sebe - např. v peněžence. • Ukažte tuto kartu každému lékaři, zdravotní sestře nebo zubaři, které navštívíte - nejen svému ošetřujícímu specialistovi, který Vám předepisuje přípravek MabThera. Noste tuto kartu u sebe po dobu 2 let po poslední dávce přípravku MabThera. To je z důvodu, že může dojít k projevům nežádoucích účinků i několik měsíců po ukončení léčby. Kdy nemám užívat přípravek MabThera? Neužívejte přípravek MabThera, pokud trpíte závažnou infekcí nebo máte závažné problémy s imunitním systémem. Upozorněte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud užíváte nebo jste v minulosti užíval(a) léky, které by mohly ovlivnit Váš imunitní systém, včetně chemoterapie.	Co dalšího musím vědět? Vzácně může přípravek MabThera způsobit závažnou mozkovou infekci, která se nazývá „progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)“. Ta může vést k úmrtí. • Příznaky PML zahrnují: -Zmatenost, ztrátu paměti nebo poruchy myšlení -Ztrátu rovnováhy nebo změna ve způsobu, jak budete chodit nebo mluvit -Menší síla nebo slabost na jedné straně Vašeho těla -Rozmazané vidění nebo ztráta zraku. V případě, že se u Vás projeví kterýkoli z těchto příznaků, informujte okamžitě lékaře či zdravotní sestru. Také je informujte o Vaší léčbě přípravkem MabThera. Kde mohu získat více informací? Více údajů naleznete v příbalové informaci přípravku MabThera. Datum zahájení léčby a kontaktní údaje Datum poslední infuze: _____ Datum první infuze: _____ Jméno pacienta: _____ Jméno lékaře: _____ Kontakt na lékaře: _____ Ujistěte se, že máte s sebou při každé návštěvě lékaře seznam všech ostatních léků, které užíváte. Pokud máte jakékoli otázky týkající se této karty, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo zdravotní sestry.
---	---

Jaké jsou příznaky infekce? Dávejte si pozor na následující možné příznaky infekce: • Horečka nebo přetrvávající kašel • Úbytek hmotnosti • Bolest bez poranění • Celkově se nebudete cítit dobře, apatie. V případě, že se u Vás projeví kterýkoli z těchto příznaků, informujte okamžitě lékaře či zdravotní sestru. Také je informujte o Vaší léčbě přípravkem MabThera.	
---	--

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

MabThera 100 mg koncentrát pro infuzní roztok MabThera 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

rituximab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek MabThera a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek MabThera podán
3. Jak se přípravek MabThera podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek MabThera uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek MabThera a k čemu se používá

Co je přípravek MabThera

Přípravek MabThera obsahuje léčivou látku „rituximab“. To je zvláštní druh bílkoviny nazývaný „monoklonální protilátka“. Váže se na povrch jednoho typu bílých krvinek nazývaných „B-lymfocyty“. Po vazbě na povrch této buňky, rituximab navodí její zánik.

K čemu se přípravek MabThera používá

Přípravek MabThera se používá k léčbě několika různých onemocnění u dospělých a dětí. Lékař Vám může přípravek MabThera předepsat k léčbě:

a) ne Hodgkinského lymfomu

To je onemocnění lymfatické tkáně (část imunitního systému), která ovlivňuje jeden typ bílých krvinek nazývaných B-lymfocyty.

Přípravek MabThera může být podán u dospělých samostatně nebo s jinými dalšími léky nazývanými „chemoterapeutika“.

U dospělých pacientů, u kterých je léčba účinná, může být přípravek MabThera používán v udržovací léčbě po dobu 2 let po dokončení úvodní léčby.

U dětí a dospívajících se přípravek MabThera podává v kombinaci s „chemoterapií“.

b) chronické lymfocytární leukemie

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastější formou leukemie u dospělých. CLL postihuje zejména lymfocyty, B-buňky, které pocházejí z kostní dřeně a vyvíjejí se v lymfatických uzlinách.

Pacienti s CLL mají příliš mnoho abnormálních lymfocytů, které se hromadí zejména v kostní dřeni a krvi. Růst těchto abnormálních B-lymfocytů je příčinou příznaků, které můžete pociťovat. Přípravek MabThera v kombinaci s chemoterapií ničí tyto buňky, které jsou postupně odstraňovány z organismu pomocí biologických mechanismů.

c) revmatoidní artritidy

Přípravek MabThera se používá k léčbě revmatoidní artritidy. Rvmatoidní artritida je onemocnění kloubů. B-lymfocyty se podílí na vzniku některých příznaků, které se u Vás projevují. Přípravek MabThera se používá k léčbě revmatoidní artritidy u pacientů, kteří již podstoupili jinou léčbu, která však přestala být účinná, neúčinkovala dostatečně nebo způsobovala nežádoucí účinky. Přípravek MabThera se obvykle používá v kombinaci s dalším lékem zvaným methotrexát.

Přípravek MabThera zpomaluje poškození kloubů, které způsobuje revmatoidní artritida, a zlepšuje schopnost provádět obvyklé denní aktivity.

Nejlepší odpověď na léčbu přípravkem MabThera byla pozorována u pacientů, kteří měli pozitivní krevní testy na revmatoidní faktor (RF) a/nebo protilátky proti bílkovině citrulinu (anti-CCP). Oba testy jsou u pacientů s revmatoidní artritidou běžně pozitivní a pomáhají k potvrzení diagnózy.

d) granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy

Přípravek MabThera se používá k léčbě dospělých a dětí ve věku od 2 let s granulomatózou s polyangiitidou (dříve nazývanou Wegenerova granulomatóza) nebo mikroskopickou polyangiitidou; podává se v kombinaci s kortikosteroidy.

Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida jsou dvě formy zánětlivého onemocnění krevních cév, které postihuje převážně cévy plic a ledvin, ale může postihnout i cévy jiných orgánů. U těchto onemocnění hrají roli i B-lymfocyty.

e) Pemfigus vulgaris

Přípravek MabThera se používá k léčbě pacientů se středně těžkým až těžkým pemfigus vulgaris. Pemfigus vulgaris je autoimunitní onemocnění vedoucí k tvorbě bolestivých puchýřů na kůži a sliznici ústní dutiny, nosu, hrdla a genitálií.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek MabThera podán

Nepoužívejte přípravek MabThera, pokud:

- jste alergický(á) na rituximab, na jiné proteiny podobného typu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- máte v současnosti závažnou aktivní infekci
- máte oslabenou funkci imunitního systému
- máte závažné srdeční selhání nebo závažné nekontrolované srdeční onemocnění a máte revmatoidní artritidu, granulomatózu s polyangiitidou, mikroskopickou polyangiitidu nebo pemfigus vulgaris

Nepoužívejte přípravek MabThera, pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry dříve, než Vám bude přípravek MabThera podán.

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude podán přípravek MabThera, se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- jste někdy měl(a) nebo možná právě máte žloutenku. To je proto, že v některých případech by přípravek MabThera mohl znovu vyvolat žloutenku typu B (hepatitidu B), která může velmi vzácně vést k úmrtí. U pacientů s anamnézou hepatitidy B musí lékař pečlivě sledovat příznaky aktivní hepatitidy B.
- jste někdy trpěl(a) onemocněním srdce (jako je angina, palpitace nebo selhání srdce) nebo pokud jste někdy měl(a) obtíže s dýcháním.

Pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek MabThera podán. Lékař Vám bude muset během léčby přípravkem MabThera věnovat zvláštní péči.

Tento léčivý přípravek obsahuje 7,0 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce o objemu 10 ml a 35 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce o objemu 50 ml, což odpovídá 0,7 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

Poraďte se také se svým lékařem, jestliže je pravděpodobné, že budete v blízké budoucnosti potřebovat nějaké očkování, včetně očkování před odjezdem do ciziny. Některé očkovací látky nemají být aplikovány současně s přípravkem MabThera nebo v měsících, kdy se přípravkem MabThera léčíte. Před léčbou přípravkem MabThera lékař zkontroluje, zda byste neměl(a) nějaké očkování dostat.

Máte-li revmatoidní artritidu, granulomatózu s polyangiitidou, mikroskopickou polyangiitidu nebo pemfigus vulgaris, informujte lékaře

- jestliže si myslíte, že máte infekční onemocnění, dokonce i v případě lehkého nachlazení. Buňky, které jsou likvidovány přípravkem MabThera, pomáhají organismu bojovat s infekcemi, a proto byste během léčby přípravkem MabThera mohl(a) dostat infekci. Pokud infekcemi trpíte často anebo mají těžký průběh, řekněte to, prosím, rovněž svému lékaři.

Děti a dospívající

Nehodgkinský lymfom

Přípravek MabThera lze použít k léčbě dětí a dospívajících ve věku od 6 měsíců včetně s nehodgkinským lymfomem, konkrétně CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), Burkittovým lymfomem (BL)/Burkittovou leukémií (akutní leukémie ze zralých B-lymfocytů) (BAL) nebo atypickým Burkittovým lymfomem („Burkitt-like“, BLL).

Poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude tento přípravek podán, pokud jste Vy nebo Vaše dítě mladší 18 let.

Granulomatóza s polyangiitidou nebo mikroskopická polyangiitida

Přípravek MabThera lze použít k léčbě dětí a dospívajících ve věku od 2 let s granulomatózou s polyangiitidou (dříve nazývanou Wegenerova granulomatóza) nebo mikroskopickou polyangiitidou. Není k dispozici mnoho informací o používání přípravku MabThera u dětí a dospívajících s jinými onemocněními.

Poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude tento přípravek podán, pokud jste Vy nebo Vaše dítě mladší 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek MabThera

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a rostlinných přípravků. Důvodem je, že přípravek MabThera může ovlivňovat způsob účinku některých dalších léků. Stejně tak ostatní léky mohou ovlivňovat účinek přípravku MabThera.

Konkrétně informujte svého lékaře:

- jestliže užíváte léky na vysoký krevní tlak. Můžete být požádán(a), abyste tyto léky neužíval(a) 12 hodin předtím, než Vám bude podán přípravek MabThera. To je proto, že u některých osob dochází během podání přípravku MabThera k poklesu krevního tlaku.
- jestliže jste v minulosti užíval(a) léky, které mohou ovlivnit Váš imunitní systém - jako jsou chemoterapeutika nebo imunosupresiva.

Pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek MabThera podán.

Těhotenství a kojení

Musíte sdělit svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Přípravek MabThera je totiž protilátka, která může procházet placentou a ovlivnit dítě.

Pokud byste mohla otěhotnět, musíte Vy i Váš partner během léčby přípravkem MabThera a ještě 12 měsíců po jejím ukončení používat účinné antikoncepční prostředky.

Přípravek MabThera prochází ve velmi malém množství do mateřského mléka. Protože dlouhodobé účinky na kojené děti nejsou známy, z preventivních důvodů se kojení během léčby přípravkem MabThera a po dobu 6 měsíců po ukončení léčby nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není známo, zda přípravek MabThera ovlivňuje schopnost řídit, používat jakékoli přístroje nebo obsluhovat stroje.

Přípravek MabThera obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 52,6 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce o objemu 10 ml a 263,2 mg sodíku v jedné injekční lahvičce o objemu 50 ml. To odpovídá 2,6 % (injekční lahvička o objemu 10 ml) a 13,2 % (injekční lahvička o objemu 50 ml) doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek MabThera podává

Jak se přípravek podává

Přípravek MabThera Vám bude podávat Váš lékař nebo zdravotní sestra, kteří mají zkušenosti s používáním této léčby. Budou Vás pečlivě sledovat během podání tohoto léčivého přípravku. Je to pro případ, že by se u Vás projevily nežádoucí účinky.

Vždy na začátku léčby Vám přípravek MabThera bude podán “kapačkou“ (intravenózní infuze).

Léčivé přípravky podávané před každým podáním přípravku MabThera

Před podáním přípravku MabThera Vám budou podány další léky (premedikace) k zabránění nebo ke snížení možného rizika nežádoucích účinků.

Kolik a jak často budete dostávat Vaši léčbu

a) Pokud jste léčen(a) z důvodu ne Hodgkinského lymfomu

- *Dostáváte-li pouze přípravek MabThera samotný*
Přípravek MabThera Vám bude podáván jedenkrát týdně po dobu 4 týdnů. Léčbu přípravkem MabThera lze opakovat.
- *Dostáváte-li přípravek MabThera v kombinaci s chemoterapií*
Přípravek MabThera Vám bude podáván ve stejný den jako chemoterapie. Většinou je podáván každé 3 týdny, celkem 8krát.
- Pokud budete dobře reagovat na léčbu, může Vám být přípravek MabThera podáván v rámci udržovací léčby každé 2 nebo 3 měsíce po dobu 2 let. V závislosti na tom, jak budete reagovat na tento léčivý přípravek, Váš lékař může toto dávkování změnit.
- Jste-li mladší 18 let, budete dostávat přípravek MabThera s chemoterapií. Přípravek MabThera dostanete až 6krát během 3,5 až 5,5 měsíců.

b) Pokud jste léčen(a) z důvodu chronické lymfocytární leukemie

Jste-li léčen(a) přípravkem MabThera v kombinaci s chemoterapií, budete dostávat infuzi s přípravkem MabThera v den 0 1. cyklu léčby a potom v den 1 každého z celkem 6 cyklů léčby. Jeden cyklus léčby má 28 dní. Chemoterapie má být podávána po infuzi přípravku MabThera. Lékař rozhodne, zda budete dostávat průvodní podpůrnou léčbu.

c) Pokud jste léčen(a) z důvodu revmatoidní artritidy

Jeden cyklus léčby sestává ze dvou infuzí, které jsou podávány v odstupu alespoň 2 týdnů. Opakování cyklů léčby přípravkem MabThera je možné. Na základě příznaků a projevů Vaší nemoci lékař rozhodne, zda byste měl(a) dostat více přípravku MabThera. K tomu může dojít i za několik měsíců.

d) Pokud jste léčen(a) z důvodu granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy

Léčba přípravkem MabThera je tvořena čtyřmi oddělenými infuzemi, které se podávají v týdenních intervalech. Kortikosteroidy se obvykle podávají v injekcích před začátkem léčby přípravkem MabThera. Perorální (ústí podávanou) léčbu kortikosteroidy může lékař zahájit kdykoli.

Je-li Vám alespoň 18 let a je-li Vaše odpověď na léčbu dobrá, může Vám být přípravek MabThera podáván k udržovací léčbě. Udržovací léčba se podává jako 2 samostatné infuze s odstupem 2 týdnů a následně 1 infuze každých 6 měsíců po dobu nejméně 2 let. Lékař může na základě Vaší odpovědi na léčbu rozhodnout o pokračování v léčbě přípravkem MabThera (až po dobu 5 let).

e) Pokud jste léčen(a) z důvodu pemfigus vulgaris

Každý léčebný cyklus se skládá ze dvou samostatných infuzí podávaných s odstupem 2 týdnů. Bude-li Vaše odpověď na léčbu dobrá, může Vám být přípravek MabThera podáván k udržovací léčbě. Udržovací léčba se podává 1 rok a 18 měsíců po počáteční léčbě a pak podle potřeby každých 6 měsíců nebo lékař může postup případně změnit podle Vaší odpovědi na léčbu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina nežádoucích účinků je mírného až středně závažného stupně, některé však mohou být vážné a mohou vyžadovat léčbu. Vzácně mohou mít některé z těchto účinků fatální průběh.

Reakce na infuzi

Během infuze nebo v prvních 24 hodinách po infuzi se může objevit horečka, zimnice a třesavka. Méně často se u některých pacientů mohou objevit bolest v místě vpichu infuze, puchýřky, svědění, nevolnost (pocit na zvracení), únava, bolest hlavy, dechové obtíže, zvýšený krevní tlak, sípání, nepříjemný pocit v krku, otok jazyka nebo hrdla, svědění v nose nebo příznaky rýmy, zvracení, návaly horka nebo nepravidelnosti srdečního rytmu, srdeční infarkt nebo snížení počtu krevních destiček. Jestliže máte srdeční onemocnění, jako je např. angina pectoris, mohou se tyto reakce zhoršit. Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte objeví některý z těchto příznaků, **řekněte to okamžitě zdravotníkovi, který Vám podává infuzi** a který může průběh infuze zpomalit nebo zastavit. Může být zapotřebí další léčba, např. podání antihistaminik nebo paracetamolu. Poté, co příznaky odezní nebo se zmírní, může infuze pokračovat. Po druhé infuzi je již výskyt reakcí méně pravděpodobný. Pokud jsou tyto reakce závažné, Váš lékař může rozhodnout ukončit Vaši léčbu přípravkem MabThera.

Infekce

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte objeví příznaky infekčního onemocnění, které zahrnují:

- horečku, kašel, bolest v krku, pocit pálení při močení nebo pokud budete pociťovat slabost nebo se celkově nebudete cítit dobře
- ztrátu paměti, poruchy myšlení, problémy s chůzí nebo ztrátu zraku - to může být z důvodu velmi vzácné, závažné mozkové infekce, která může vést k úmrtí (progresivní multifokální leukoencefalopatie nebo zkráceně PML)

- horečku, bolest hlavy a ztuhlý krk, nekoordinovanost (ataxie), změnu osobnosti, halucinace, změněné vědomí, epileptické záchvaty nebo kóma - to může být z důvodu závažné mozkové infekce (meningoencefalitida způsobená enteroviry), která může vést k úmrtí

V průběhu léčby přípravkem MabThera se může projevit vyšší náchylnost k infekcím.

Často jde o nachlazení, mohou se však vyskytnout případy zápalu plic, infekce močových cest a závažné virové infekce. Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny níže v odstavci „Další nežádoucí účinky“.

Jste-li léčen(a) na revmatoidní artritidu, granulomatózu s polyangiitidou, mikroskopickou polyangiitidu nebo pemfigus vulgaris, najdete tyto informace také v Kartě pro pacienta, kterou jste obdržel(a) od svého lékaře. Je důležité, abyste si ponechal(a) tuto kartu a ukázal(a) ji svému partnerovi nebo poskytovateli péče.

Kožní reakce

Velmi vzácně se vyskytují závažné puchýřky na kůži, které mohou být život ohrožující. Zarudnutí, často spojené s puchýři a někdy doprovázené horečkou, se může objevit na kůži nebo na sliznici úst, v oblasti genitálu či na očních víčkách. **V případě, že zaznamenáte kterýkoliv z těchto příznaků, informujte okamžitě svého lékaře.**

Další nežádoucí účinky zahrnují:

a) Pokud jste léčen(a) nebo pokud je Vaše dítě léčeno z důvodu nehodgkinského lymfomu či chronické lymfocytární leukemie

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- bakteriální nebo virová infekce, zánět průdušek (bronchitida)
- pokles počtu bílých krvinek provázený horečkou nebo bez horečky nebo snížení počtu krevních buněk nazývaných „krevní destičky“
- nevolnost (pocit na zvracení)
- vypadávání vlasů na temeni hlavy, zimnice, bolesti hlavy
- snížená imunita - z důvodu poklesu hladiny protilátek nazývaných „imunoglobuliny“ (IgG) v krvi, které se podílejí na ochraně proti infekci

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- infekce krve (sepe), zápal plic, pásový opar, nachlazení, infekce dýchacích cest, plísňová infekce, infekce neznámého původu, infekce dutin, žloutenka typu B
- pokles počtu červených krvinek (anémie), pokles počtu všech krevních buněk
- alergické reakce (přecitlivělost)
- zvýšená hladina cukru, pokles hmotnosti, otoky v obličeji či v celém těle, vzestup hladiny enzymu „LDH“ v krvi, pokles hladiny vápníku v krvi
- poruchy kožního cití jako například snížená citlivost, brnění, bodání, pálení, nepříjemné pocity, zhoršení hmatu
- pocity podrážděnosti, potíže s usínáním
- zrudnutí v obličeji a dalších místech kůže jako důsledek rozšíření krevních cév
- závrať nebo úzkost
- zvýšená tvorba slz, poruchy slzného kanálku, záněty očí (zánět spojivek)
- hučení v uších, bolest uší
- srdeční obtíže - jako jsou infarkt myokardu, nepravidelná nebo zrychlená srdeční činnost
- vzestup či pokles krevního tlaku (snížení krevního tlaku po postavení)
- stažení svalů dýchacích cest způsobující sípání (bronchospasmus), zánět, podráždění na hrudi, v hrdle nebo dutinách, dušnost, rýma
- nevolnost (zvracení), průjem, bolest žaludku, podráždění nebo vřidky v hrdle a ústech, poruchy polykání, zácpa, trávicí obtíže

- poruchy příjmu potravy, snížení množství přijímané potravy s následným poklesem hmotnosti
- kopřivka, zvýšené pocení, noční poty
- svalové poruchy - jako jsou napětí svalů, bolesti kloubů nebo svalů, bolesti zad a krku
- bolest vyvolaná nádorem
- celkové nepohodlí nebo pocit stísněnosti nebo únavy, třes, příznaky podobné chřipce
- poruchy více tělních orgánů

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- poruchy krevní srážlivosti, pokles tvorby červených krvinek, zvýšená destrukce červených krvinek (aplastická hemolytická anémie), otok nebo zvětšení lymfatických uzlin
- pokles nálady a ztráta zájmu a potěšení z obvyklých činností, nervozita
- poruchy vnímání chuti - jako například změna vnímání, jak věci chutnají
- srdeční obtíže - jako například zpomalení srdečního rytmu nebo bolest na hrudi (angina)
- astma, nedostatečné okysličení tělesných orgánů
- zvětšení břicha

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):

- krátkodobé zvýšení množství některých typů protilátek v krvi (zvané imunoglobuliny IgM), chemické poruchy krve způsobené rozpadem umírajících rakovinových buněk
- poškození nervů v rukách a nohách, ochrnutí obličeje
- srdeční selhání
- záněty krevních cév včetně těch, které vedou ke kožním příznakům
- respirační (plicní) selhání
- perforace (proděravění) střevní stěny
- závažné puchýřky na kůži, které mohou být život ohrožující. Zarudnutí, často spojené s puchýři a někdy doprovázené horečkou, se může objevit na kůži nebo na sliznici úst, v oblasti genitálu či na očních víčkách
- selhání ledvin
- závažná ztráta zraku

Není známo (nežádoucí účinky vyskytující se s neznámou četností):

- snížení bílých krvinek, ke kterému dochází se zpožděním
- okamžité snížení počtu krevních destiček související s infuzí - to může být vratné, ale ve vzácných případech může končit úmrtím
- ztráta sluchu, ztráta jiných smyslů
- mozková a meningeální infekce/zánět (meningoencefalitida způsobená enteroviry)

Děti a dospívající s nehodgkinským lymfomem:

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících s nehodgkinským lymfomem byly obecně podobné těm, které se vyskytly u dospělých s nehodgkinským lymfomem nebo chronickou lymfocytární leukémií.

K nejčastějším nežádoucím účinkům patřila horečka spojená s nízkými hladinami určitého druhu bílých krvinek (neutrofilů), zánět ústní sliznice nebo tvorba vřídků na ústní sliznici a alergické reakce (přecitlivělost).

b) Pokud jste léčen(a) z důvodu revmatoidní artritidy

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- infekce, jako je zápal plic (bakteriální pneumonie)
- bolest při močení (infekce močových cest)
- alergické reakce, které se nejpravděpodobněji vyskytnou v průběhu infuze, ale mohou se vyskytnout až do 24 hodin po podání infuze
- změny krevního tlaku, pocit na zvracení, vyrážka, horečka, pocit svědění, příznaky rýmy nebo ucpaný nos a kýchání, třes, zrychlená srdeční frekvence a únava

- bolest hlavy
- změny v laboratorních testech provedených Vaším lékařem. Ty zahrnují snížení množství některých specifických bílkovin v krvi (imunoglobulinů), které se podílejí na ochraně proti infekci

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- infekce, jako je zánět průdušek (bronchitida)
- pocit plnosti nebo pulzující bolest za nosem, čelem a očima (zánět vedlejších nosních dutin, sinusitida), bolest břicha, zvracení a průjem, potíže s dýcháním
- plísňové infekce nohou (atletická noha)
- vysoké hladiny cholesterolu v krvi
- nenormální pocity na kůži, jako je necitlivost, brnění, píchání nebo pálení, bederní ústřel (ischias), migréna, závrať
- ztráta vlasů
- úzkost, deprese
- poruchy trávení, průjem, kyselý reflux, podráždění a/nebo vředy v krku a ústech
- bolest břicha, zad, svalů a/nebo kloubů

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- přílišné zadržování tekutin v obličeji i těle
- zánět, podráždění a/nebo pocit sevření na plicích a v krku, kašel
- kožní reakce, které zahrnují kopřivku, svědění a vyrážku
- alergické reakce včetně chrapotu a dušnosti, otoků obličeje a jazyka, kolaps

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):

- soubor příznaků, které se objevují během několika týdnů po infuzi přípravku MabThera a které zahrnují reakce podobné alergické reakci, jako je vyrážka, svědění, bolest kloubů, otoky lymfatických uzlin a horečka
- závažné puchýřky na kůži, které mohou být život ohrožující. Zarudnutí, často spojené s puchýři a někdy doprovázené horečkou, se může objevit na kůži nebo na sliznici úst, v oblasti genitálu či na očních víčkách

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- závažná virová infekce
- mozková a meningeální infekce/zánět (meningoencefalitida způsobená enteroviry)

Další vzácně hlášené nežádoucí účinky přípravku MabThera zahrnují snížený počet bílých krvinek (neutrofilů) v krvi, které napomáhají bojovat proti infekci. Některé infekce mohou být závažné (prosím přečtěte si informace v odstavci **Infekce** uvedeném v tomto bodě).

c) Pokud jste léčen(a) nebo pokud je Vaše dítě léčeno z důvodu granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- infekce, jako jsou hrudní infekce, infekce močových cest (bolest při močení), nachlazení a herpetické infekce
- alergické reakce, které se s větší pravděpodobností objeví v průběhu infuze, ale mohou se objevit během až 24 hodin po podání infuze
- průjem
- kašel nebo dušnost
- krvácení z nosu
- zvýšení krevního tlaku
- bolest kloubů nebo zad
- svalové záškuby nebo chvění

- pocit závratí
- třes (chvění, nejčastěji rukou)
- obtíže se spánkem (nespavost)
- otoky rukou nebo kotníků

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- porucha trávení
- zácpa
- kožní vyrážky, včetně akné nebo pupíků
- návaly horka nebo zarudnutí kůže
- horečka
- ucpaný nos nebo rýma
- ztuhlost nebo bolest svalů
- bolest ve svalech nebo v rukou nebo nohou
- nízký počet červených krvinek (anémie)
- nízký počet krevních destiček v krvi
- zvýšení množství draslíku v krvi
- změny srdečního rytmu nebo zrychlení srdečního rytmu

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):

- závažné puchýřky na kůži, které mohou být život ohrožující. Zarudnutí, často spojené s puchýři a někdy doprovázené horečkou, se může objevit na kůži nebo na sliznici úst, v oblasti genitálu či na očních víčkách
- opětovný výskyt žloutenky (hepatitida B), na kterou jste předtím byl(a) léčen(a)

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- závažná virová infekce
- mozková a meningeální infekce/zánět (meningoencefalitida způsobená enteroviry)

Děti a dospívající s granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících s granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou byly obecně podobného druhu jako nežádoucí účinky u dospělých s granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou. Nejčastějšími pozorovanými nežádoucími účinky byly infekce, alergické reakce a nevolnost (pocit na zvracení).

d) Pokud jste léčen(a) z důvodu pemfigus vulgaris

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- alergické reakce, které se s nejvyšší pravděpodobností vyskytnou během infuze, ale mohou se vyskytnout během až 24 hodin po infuzi
- bolest hlavy
- infekce, jako jsou plicní infekce
- dlouhodobá deprese
- ztráta vlasů

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- infekce, jako jsou prosté nachlazení, herpetické infekce, oční infekce, moučnivka a infekce močových cest (bolest při močení)
- poruchy nálady, jako je podrážděnost a deprese
- kožní poruchy, jako je svědění, kopřivka a benigní bulky
- pocit únavy nebo závrat'
- horečka
- bolest kloubů nebo zad

- bolest břicha
- bolest svalů
- zrychlení srdečního tepu

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- závažná virová infekce
- mozková a meningeální infekce/zánět (meningoencefalitida způsobená enteroviry)

Přípravek MabThera může rovněž způsobit změny v laboratorních testech, které Vám provádí Váš lékař. Pokud je Vám podáván přípravek MabThera v kombinaci s jinými přípravky, mohou se u Vás objevit nežádoucí účinky spojené s užíváním jiných přípravků.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek MabThera uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek MabThera obsahuje

- Léčivou látkou je rituximab.
Injekční lahvička o objemu 10 ml obsahuje 100 mg (10 mg/ml) rituximabu.
Injekční lahvička o objemu 50 ml obsahuje 500 mg (10 mg/ml) rituximabu.
- Dalšími složkami jsou natrium-citrát (E 331), polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, hydroxid sodný (E 524), kyselina chlorovodíková (E 507) a voda pro injekci. Viz bod 2 „Přípravek MabThera obsahuje sodík“.

Jak přípravek MabThera vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek MabThera 100 mg koncentrát pro infuzní roztok je čirý až opalizující, bezbarvý až nažloutlý roztok, dodávaný v injekční lahvičce z bezbarvého skla, s pryžovou zátkou laminovanou fluororesinem a s hliníkovým uzávěrem s červeným odtrhávacím (flip-off) plastovým víčkem.

Balení injekčních lahviček o objemu 10 ml obsahuje 2 injekční lahvičky.

Přípravek MabThera 500 mg koncentrát pro infuzní roztok je čirý až opalizující, bezbarvý až nažloutlý roztok, dodávaný v injekční lahvičce z bezbarvého skla, s pryžovou zátkou laminovanou fluororesinem a s hliníkovým uzávěrem s šedým odtrhávacím (flip-off) plastovým víčkem.

Balení injekčních lahviček o objemu 50 ml obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

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

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

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

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Příbalová informace: informace pro pacienta

MabThera 1400 mg subkutánní injekční roztok rituximab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek MabThera a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek MabThera podán
3. Jak se přípravek MabThera podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek MabThera uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek MabThera a k čemu se používá

Co je přípravek MabThera

Přípravek MabThera obsahuje léčivou látku „rituximab“. To je zvláštní druh bílkoviny nazývaný „monoklonální protilátka“. Váže se na povrch jednoho typu bílých krvinek nazývaných „B-lymfocyty“. Po vazbě na povrch této buňky rituximab navodí její zánik.

Přípravek MabThera je dostupný jako léčivý přípravek podávaný kapačkou (MabThera 100 mg nebo MabThera 500 mg, koncentrát pro infuzní roztok) a nebo jako léčivý přípravek podávaný injekčně pod kůži (MabThera 1400 mg nebo MabThera 1600 mg, subkutánní injekční roztok).

K čemu se přípravek MabThera používá

Přípravek MabThera 1400 mg se používá k léčbě ne Hodgkinského lymfomu u dospělých.

- To je onemocnění lymfatické tkáně (část imunitního systému), která ovlivňuje jeden typ bílých krvinek nazývaných B-lymfocyty.

Přípravek MabThera 1400 mg může být podán samostatně nebo s jinými dalšími léky nazývanými „chemoterapeutika“.

Vždy na začátku léčby Vám přípravek MabThera bude podán kapačkou (intravenózní infuze).

Potom Vám bude přípravek MabThera podán injekčně pod kůži. Váš lékař rozhodne, kdy začít s injekčním podáním přípravku MabThera.

U pacientů, u kterých je léčba účinná, může být přípravek MabThera používán v udržovací léčbě po dobu 2 let po dokončení úvodní léčby.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek MabThera podán

Nepoužívejte přípravek MabThera, pokud:

- jste alergický(á) na rituximab, na jiné proteiny podobného typu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jste alergický(á) na vorhyaluronidasu alfa (enzym, který napomáhá ke zvýšení vstřebávání injikované léčivé látky)
- máte aktivní závažné infekční onemocnění
- máte výrazně sníženou funkci imunitního systému

Nepoužívejte přípravek MabThera, pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry dříve, než Vám bude přípravek MabThera podán.

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude podán přípravek MabThera, se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- jste někdy měl(a) nebo možná právě máte žloutenku. To je proto, že v některých případech by přípravek MabThera mohl znovu vyvolat žloutenku typu B (hepatitidu B), která může velmi vzácně vést k úmrtí. U pacientů s anamnézou hepatitidy B musí lékař pečlivě sledovat příznaky aktivní hepatitidy B.
- jste někdy trpěl(a) onemocněním srdce (jako je angina, palpitace nebo selhání srdce) nebo pokud jste někdy měl(a) obtíže s dýcháním.

Pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek MabThera podán. Lékař Vám bude muset během léčby přípravkem MabThera věnovat zvláštní péči.

Tento léčivý přípravek obsahuje 7,02 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce o objemu 15 ml, což odpovídá 0,6 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

Poradte se také se svým lékařem, jestliže je pravděpodobné, že budete v blízké budoucnosti potřebovat nějaké očkování, včetně očkování před odjezdem do ciziny. Některé očkovací látky nemají být aplikovány současně s přípravkem MabThera nebo v měsících, kdy se přípravkem MabThera léčíte. Před léčbou přípravkem MabThera lékař zkontroluje, zda byste neměl(a) nějaké očkování dostat.

Děti a dospívající

Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek MabThera podán, pokud jste Vy nebo Vaše dítě mladší 18 let. To je z důvodu, že není k dispozici mnoho informací o používání přípravku MabThera u dětí a dospívajících.

Další léčivé přípravky a přípravek MabThera

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a rostlinných přípravků. Důvodem je, že přípravek MabThera může ovlivňovat způsob účinku některých dalších léků. Stejně tak ostatní léky mohou ovlivňovat účinek přípravku MabThera.

Konkrétně informujte svého lékaře:

- jestliže užíváte léky na vysoký krevní tlak. Můžete být požádán(a), abyste tyto léky neužíval(a) 12 hodin předtím, než Vám bude podán přípravek MabThera. To je proto, že u některých osob dochází během podání přípravku MabThera k poklesu krevního tlaku.
- jestliže jste v minulosti užíval(a) léky, které mohou ovlivnit Váš imunitní systém, jako jsou chemoterapeutika nebo imunosupresiva.

Pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek MabThera podán.

Těhotenství a kojení

Musíte sdělit svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Přípravek MabThera je totiž protilátka, která může procházet placentou a ovlivnit dítě.

Pokud byste mohla otěhotnět, musíte Vy i Váš partner během léčby přípravkem MabThera a ještě 12 měsíců po jejím ukončení používat účinné antikoncepční prostředky.

Přípravek MabThera prochází ve velmi malém množství do mateřského mléka. Protože dlouhodobé účinky na kojené děti nejsou známy, z preventivních důvodů se kojení během léčby přípravkem MabThera a po dobu 6 měsíců po ukončení léčby nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není známo, zda přípravek MabThera ovlivňuje schopnost řídit, používat některé přístroje nebo obsluhovat stroje.

Přípravek MabThera obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v injekční lahvičce o objemu 11,7 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek MabThera podává

Jak se přípravek podává

Přípravek MabThera Vám bude podávat Váš lékař nebo zdravotní sestra, kteří mají zkušenosti s používáním této léčby. Budou Vás pečlivě sledovat během podání tohoto léčivého přípravku. Je to pro případ, že by se u Vás projevila nežádoucí reakce.

Vždy na začátku léčby Vám přípravek MabThera bude podán kapačkou (intravenózní infuze).

Potom Vám bude přípravek MabThera podán injekčně pod kůži (podkožní injekce) po dobu přibližně 5 minut. Na skleněné injekční lahvičce je odlepovací nálepka s informacemi o přípravku. Před podáním injekce Váš lékař nebo sestra přelepí nálepku na injekční stříkačku.

Váš lékař rozhodne, kdy začít s injekčním podáním přípravku MabThera.

Při injekci pod kůži se přípravek podává v oblasti břicha, nepodává se do jiných částí těla ani do oblastí břicha, kde je kůže zarudlá, kde je modřina, kde je kůže citlivá, ztvrdlá nebo tam, kde jsou mateřská znaménka nebo jizvy.

Léčivé přípravky podávané před každým podáním přípravku MabThera

Před podáním přípravku MabThera Vám budou podány další léky (premedikace) k zabránění nebo ke snížení možného rizika nežádoucích účinků.

Kolik a jak často budete dostávat Vaší léčbu

- Přípravek MabThera Vám bude podáván ve stejný den jako chemoterapie. Většinou je podáván každé 3 týdny, celkem 8krát.
- Pokud budete dobře reagovat na léčbu, může Vám být přípravek MabThera podáván v rámci udržovací léčby každé 2 nebo 3 měsíce po dobu 2 let.
V závislosti na tom, jak budete reagovat na tento léčivý přípravek, Váš lékař může toto dávkování změnit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina nežádoucích účinků je mírného až středně závažného stupně, některé však mohou být závažné a mohou vyžadovat léčbu. Vzácně mohou některé z těchto účinků vést k úmrtí.

Reakce v místě injekce

U mnoha pacientů se v místě, kde byl přípravek MabThera injekčně podán, vyskytly lokálně nežádoucí účinky. Tyto zahrnovaly: bolesti, otok, modřinu, krvácení, zarudnutí kůže, svědění a vyrážku. Pokud jsou tyto reakce závažné, Váš lékař se může rozhodnout ukončit Vaši léčbu přípravkem MabThera.

Infekce

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví příznaky infekčního onemocnění, které zahrnují:

- horečku, kašel, bolest v krku, pocit pálení při močení nebo pokud budete pociťovat slabost nebo se celkově nebudete cítit dobře
- ztrátu paměti, poruchy myšlení, problémy s chůzí nebo ztrátu zraku - to může být z důvodu velmi vzácné, závažné mozkové infekce, která vede k úmrtí (progresivní multifokální leukoencefalopatie nebo zkráceně PML)
- horečku, bolest hlavy a ztuhlý krk, nekoordinovanost (ataxie), změnu osobnosti, halucinace, změněné vědomí, epileptické záchvaty nebo kóma - to může být z důvodu závažné mozkové infekce (meningoencefalitida způsobená enteroviry), která může vést k úmrtí

V důsledku léčby přípravkem MabThera se může projevit vyšší náchylnost k infekcím. Často jde pouze o nachlazení, mohou se však vyskytnout případy zápalu plic nebo infekce močových cest. Tyto jsou uvedeny níže v odstavci „Další nežádoucí účinky“.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- bakteriální nebo virová infekce, zánět průdušek (bronchitida)
- pokles počtu bílých krvinek provázený horečkou nebo bez horečky nebo snížení počtu krevních destiček
- nevolnost (pocit na zvracení)
- vypadávání vlasů na temeni hlavy, zimnice, bolesti hlavy
- snížená imunita - z důvodu poklesu hladiny protilátek nazývaných “imunoglobuliny” (IgG) v krvi, které se podílejí na ochraně proti infekci

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- infekce krve (sepsy) a zápal plic, pásový opar, nachlazení, infekce dýchacích cest, plíšňová infekce, infekce neznámého původu, infekce dutin, žloutenka typu B
- pokles počtu červených krvinek (anémie), pokles počtu všech krevních buněk
- alergické reakce (přecitlivělost)
- zvýšená hladina cukru, pokles hmotnosti, otoky v obličeji či v celém těle, vzestup hladiny enzymu LDH v krvi, pokles hladiny vápníku v krvi
- poruchy kožního cití jako například snížená citlivost, brnění, bodání, pálení, nepříjemné pocity, zhoršení hmatu
- pocity podrážděnosti, potíže s usínáním
- zrudnutí v obličeji a tvorba kožních podlitin jako důsledek rozšíření krevních cév
- závrať nebo úzkost

- zvýšená tvorba slz, poruchy slzného kanálku, záněty očí (zánět spojivek)
- hučení v uších, bolest uší
- srdeční obtíže - jako jsou infarkt myokardu, nepravidelná nebo zrychlená srdeční činnost
- vzestup či pokles krevního tlaku (snížení krevního tlaku po postavení)
- stažení svalů dýchacích cest způsobující sípání (bronchospasmus), zánět, podráždění na hrudi, v hrdle nebo dutinách, dušnost, rýma
- nevolnost (zvracení), průjem, bolest břicha, podráždění nebo vřidky v hrdle a ústech, poruchy polykání, zácpa, trávicí obtíže
- poruchy příjmu potravy, snížení množství přijímané potravy s následným nebezpečím poklesu hmotnosti
- kopřivka, zvýšené pocení, noční poty
- svalové poruchy - jako jsou napětí svalů, bolesti kloubů nebo svalů, bolesti zad a krku
- bolest vyvolaná nádorem
- celkové nepohodlí nebo pocit stísněnosti nebo únava, třes, příznaky podobné chřipce
- poruchy více tělních orgánů

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- poruchy krevní srážlivosti, pokles tvorby červených krvinek, zvýšená destrukce červených krvinek (aplastická hemolytická anémie), otok nebo zvětšení lymfatických uzlin
- pokles nálady a ztráta zájmu a potěšení z obvyklých činností, nervozita
- poruchy vnímání chuti - jako například změna vnímání, jak věci chutnají
- srdeční obtíže - jako například zpomalení srdečního rytmu nebo bolest na hrudi (angina)
- astma, nedostatečné okysličení tělesných orgánů
- zvětšení břicha

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):

- krátkodobé zvýšení množství některých typů protilátek v krvi (zvané imunoglobuliny - IgM), chemické poruchy krve způsobené rozpadem zničených rakovinových buněk
- poškození nervů v rukách a nohách, ochrnutí obličeje
- srdeční selhání
- záněty krevních cév včetně těch, které vedou ke kožním příznakům
- respirační (plicní) selhání
- perforace (proděravění) střevní stěny
- závažné puchýřky na kůži, které mohou být život ohrožující
- selhání ledvin
- závažná ztráta zraku (známka poškození nervů v mozku)

Není známo (nežádoucí účinky vyskytující se s neznámou četností):

- snížení bílých krvinek, ke kterému dochází se zpožděním
- okamžité snížení počtu krevních destiček související s infuzí - to může být vratné, ale ve vzácných případech to může končit úmrtím
- ztráta sluchu, ztráta jiných smyslů
- mozková a meningeální infekce/zánět (meningoencefalitida způsobená enteroviry)

Přípravek MabThera může rovněž způsobit změny laboratorních testů, které Vám provádí Váš lékař.

Používáte-li přípravek MabThera v kombinaci s jinými přípravky, mohou se u Vás objevit nežádoucí účinky spojené s užíváním jiného přípravku.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému**

hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek MabThera uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek MabThera 1400 mg subkutánní injekční roztok obsahuje

- Léčivou látkou je rituximab. Jedna injekční lahvička obsahuje 1400 mg/11,7 ml rituximabu. V jednom ml je obsaženo 120 mg rituximabu.
- Dalšími složkami jsou vorhyaluronidasa alfa, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalózy, methionin, polysorbát 80 (E 433) a voda pro injekci. Viz bod 2 „Přípravek MabThera obsahuje sodík“.

Jak přípravek MabThera 1400 mg subkutánní injekční roztok vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek MabThera je připraven k použití, je to čirá až opalizující, bezbarvá až nažloutlá tekutina, dodávaná ve formě subkutánního injekčního roztoku v bezbarvé skleněné injekční lahvičce s butylovou gumovou zátkou, hliníkovým těsněním a růžovým strhávacím plastovým víčkem.

Jedna injekční lahvička obsahuje 1400 mg/11,7 ml rituximabu. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

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

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

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

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

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

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Příbalová informace: informace pro pacienta

MabThera 1600 mg subkutánní injekční roztok rituximab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek MabThera a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek MabThera podán
3. Jak se přípravek MabThera podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek MabThera uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek MabThera a k čemu se používá

Co je přípravek MabThera

Přípravek MabThera obsahuje léčivou látku „rituximab“. To je zvláštní druh bílkoviny nazývaný „monoklonální protilátka“. Váže se na povrch jednoho typu bílých krvinek nazývaných „B-lymfocyty“. Po vazbě na povrch této buňky rituximab navodí její zánik.

Přípravek MabThera je dostupný jako léčivý přípravek podávaný kapačkou (MabThera 100 mg nebo MabThera 500 mg, koncentrát pro infuzní roztok) a nebo jako léčivý přípravek podávaný injekčně pod kůži (MabThera 1400 mg nebo MabThera 1600 mg, subkutánní injekční roztok).

K čemu se přípravek MabThera používá

Přípravek MabThera 1600 mg se používá k léčbě chronické lymfocytární leukemie u dospělých.

- Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastější formou leukemie u dospělých. CLL postihuje typ bílých krvinek nazývaných B-lymfocyty, které pocházejí z kostní dřeně a vyvíjejí se v lymfatických uzlinách. Pacienti s CLL mají příliš mnoho odchýlných lymfocytů, které se hromadí především v kostní dřeni a krvi. Množení těchto odchýlných B-lymfocytů je příčinou příznaků, kterými pravděpodobně trpíte.

Přípravek MabThera v kombinaci s chemoterapií tyto buňky ničí a ty jsou pak postupně z těla odstraňovány biologickými procesy.

Přípravek MabThera 1600 mg Vám bude podán s dalšími léky nazývanými „chemoterapeutika“.

Vždy na začátku léčby Vám přípravek MabThera bude podán kapačkou (intravenózní infuze).

Potom Vám bude přípravek MabThera podán injekčně pod kůži. Váš lékař rozhodne, kdy začít s injekčním podáním přípravku MabThera.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek MabThera podán

Nepoužívejte přípravek MabThera, pokud:

- jste alergický(á) na rituximab, na jiné proteiny podobného typu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jste alergický(á) na vorhyaluronidasu alfa (enzym, který napomáhá ke zvýšení vstřebávání injikované léčivé látky)
- máte aktivní závažné infekční onemocnění
- máte výrazně sníženou funkci imunitního systému

Nepoužívejte přípravek MabThera, pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry dříve, než Vám bude přípravek MabThera podán.

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude podán přípravek MabThera, se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- jste někdy měl(a) nebo možná právě máte žloutenku. To je proto, že v některých případech by přípravek MabThera mohl znovu vyvolat žloutenku typu B (hepatitidu B), která může velmi vzácně vést k úmrtí. U pacientů s anamnézou hepatitidy B musí lékař pečlivě sledovat příznaky aktivní hepatitidy B.
- jste někdy trpěl(a) onemocněním srdce (jako je angina, palpitace nebo selhání srdce) nebo pokud jste někdy měl(a) obtíže s dýcháním.

Pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek MabThera podán. Lékař Vám bude muset během léčby přípravkem MabThera věnovat zvláštní péči.

Tento léčivý přípravek obsahuje 8,04 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce o objemu 20 ml, což odpovídá 0,6 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

Poradte se také se svým lékařem, jestliže je pravděpodobné, že budete v blízké budoucnosti potřebovat nějaké očkování, včetně očkování před odjezdem do ciziny. Některé očkovací látky nemají být aplikovány současně s přípravkem MabThera nebo v měsících, kdy se přípravkem MabThera léčíte. Před léčbou přípravkem MabThera lékař zkontroluje, zda byste neměl(a) nějaké očkování dostat.

Děti a dospívající

Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek MabThera podán, pokud jste Vy nebo Vaše dítě mladší 18 let. To je z důvodu, že není k dispozici mnoho informací o používání přípravku MabThera u dětí a dospívajících.

Další léčivé přípravky a přípravek MabThera

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a rostlinných přípravků. Důvodem je, že přípravek MabThera může ovlivňovat způsob účinku některých dalších léků. Stejně tak ostatní léky mohou ovlivňovat účinek přípravku MabThera.

Konkrétně informujte svého lékaře:

- jestliže užíváte léky na vysoký krevní tlak. Můžete být požádán(a), abyste tyto léky neužíval(a) 12 hodin předtím, než Vám bude podán přípravek MabThera. To je proto, že u některých osob dochází během podání přípravku MabThera k poklesu krevního tlaku.
- jestliže jste v minulosti užíval(a) léky, které mohou ovlivnit Váš imunitní systém, jako jsou chemoterapeutika nebo imunosupresiva.

Pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek MabThera podán.

Těhotenství a kojení

Musíte sdělit svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Přípravek MabThera je totiž protilátka, která může procházet placentou a ovlivnit dítě.

Pokud byste mohla otěhotnět, musíte Vy i Váš partner během léčby přípravkem MabThera a ještě 12 měsíců po jejím ukončení používat účinné antikoncepční prostředky.

Přípravek MabThera prochází ve velmi malém množství do mateřského mléka. Protože dlouhodobé účinky na kojené děti nejsou známy, z preventivních důvodů se kojení během léčby přípravkem MabThera a po dobu 6 měsíců po ukončení léčby nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není známo, zda přípravek MabThera ovlivňuje schopnost řídit, používat některé přístroje nebo obsluhovat stroje.

Přípravek MabThera obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v injekční lahvičce o objemu 13,4 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek MabThera podává

Jak se přípravek podává

Přípravek MabThera Vám bude podávat Váš lékař nebo zdravotní sestra, kteří mají zkušenosti s používáním této léčby. Budou Vás pečlivě sledovat během podání tohoto léčivého přípravku. Je to pro případ, že by se u Vás projevila nežádoucí reakce.

Vždy na začátku léčby Vám přípravek MabThera bude podán kapačkou (intravenózní infuze).

Potom Vám bude přípravek MabThera podán injekčně pod kůži (podkožní injekce) po dobu přibližně 7 minut. Na skleněné injekční lahvičce je odlepovací nálepka s informacemi o přípravku. Před podáním injekce Váš lékař nebo sestra přelepí nálepku na injekční stříkačku.

Váš lékař rozhodne, kdy začít s injekčním podáním přípravku MabThera.

Při injekci pod kůži se přípravek podává v oblasti břicha, nepodává se do jiných částí těla ani do oblastí břicha, kde je kůže zarudlá, kde je modřina, kde je kůže citlivá, ztvrdlá nebo tam, kde jsou mateřská znaménka nebo jizvy.

Léčivé přípravky podávané před každým podáním přípravku MabThera

Před podáním přípravku MabThera Vám budou podány další léky (premedikace) k zabránění nebo ke snížení možného rizika nežádoucích účinků.

Kolik a jak často budete dostávat Vaši léčbu

Jestliže budete léčen(a) přípravkem MabThera v kombinaci s chemoterapií, dostanete infuzi přípravku MabThera nultý den 1. cyklu a poté budete dostávat podkožní injekce 1. den každého následujícího cyklu. Celkový počet cyklů je 6. Každý cyklus trvá 28 dnů. Chemoterapii je třeba podávat po podání přípravku MabThera.

Váš lékař rozhodne, jestli budete dostávat souběžně podávanou podpůrnou léčbu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina nežádoucích účinků je mírného až středně závažného stupně, některé však mohou být závažné a mohou vyžadovat léčbu. Vzácně mohou některé z těchto účinků vést k úmrtí.

Reakce v místě injekce

U mnoha pacientů se v místě, kde byl přípravek MabThera injekčně podán, vyskytly lokálně nežádoucí účinky. Tyto zahrnovaly: bolesti, otok, modřinu, krvácení, zarudnutí kůže, svědění a vyrážku. Pokud jsou tyto reakce závažné, Váš lékař se může rozhodnout ukončit Vaši léčbu přípravkem MabThera.

Infekce

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví příznaky infekčního onemocnění, které zahrnují:

- horečku, kašel, bolest v krku, pocit pálení při močení nebo pokud budete pociťovat slabost nebo se celkově nebudete cítit dobře
- ztrátu paměti, poruchy myšlení, problémy s chůzí nebo ztrátu zraku - to může být z důvodu velmi vzácné, závažné mozkové infekce, která vede k úmrtí (progresivní multifokální leukoencefalopatie nebo zkráceně PML)
- horečku, bolest hlavy a ztuhlý krk, nekoordinovanost (ataxie), změnu osobnosti, halucinace, změněné vědomí, epileptické záchvaty nebo kóma - to může být z důvodu závažné mozkové infekce (meningoencefalitida způsobená enteroviry), která může vést k úmrtí

V důsledku léčby přípravkem MabThera se může projevit vyšší náchylnost k infekcím. Často jde pouze o nachlazení, mohou se však vyskytnout případy zápalu plic nebo infekce močových cest. Tyto jsou uvedeny níže v odstavci „Další nežádoucí účinky“.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- bakteriální nebo virová infekce, zánět průdušek (bronchitida)
- pokles počtu bílých krvinek provázený horečkou nebo bez horečky nebo snížení počtu krevních destiček
- nevolnost (pocit na zvracení)
- vypadávání vlasů na temeni hlavy, zimnice, bolesti hlavy
- snížená imunita - z důvodu poklesu hladiny protilátek nazývaných “imunoglobuliny” (IgG) v krvi, které se podílejí na ochraně proti infekci

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- infekce krve (sepsy) a zápal plic, pásový opar, nachlazení, infekce dýchacích cest, plísňová infekce, infekce neznámého původu, infekce dutin, žloutenka typu B
- pokles počtu červených krvinek (anémie), pokles počtu všech krevních buněk
- alergické reakce (přecitlivělost)
- zvýšená hladina cukru, pokles hmotnosti, otoky v obličeji či v celém těle, vzestup hladiny enzymu LDH v krvi, pokles hladiny vápníku v krvi
- poruchy kožního cití jako například snížená citlivost, brnění, bodání, pálení, nepříjemné pocity, zhoršení hmatu
- pocity podrážděnosti, potíže s usínáním

- zrudnutí v obličeji a tvorba kožních podlitin jako důsledek rozšíření krevních cév
- závrať nebo úzkost
- zvýšená tvorba slz, poruchy slzného kanálku, záněty očí (zánět spojivek)
- hučení v uších, bolest uší
- srdeční obtíže - jako jsou infarkt myokardu, nepravidelná nebo zrychlená srdeční činnost
- vzestup či pokles krevního tlaku (snížení krevního tlaku po postavení)
- stažení svalů dýchacích cest způsobující sípání (bronchospasmus), zánět, podráždění na hrudi, v hrdle nebo dutinách, dušnost, rýma
- nevolnost (zvracení), průjem, bolest břicha, podráždění nebo vřidky v hrdle a ústech, poruchy polykání, zácpa, trávicí obtíže
- poruchy příjmu potravy, snížení množství přijímané potravy s následným nebezpečím poklesu hmotnosti
- kopřivka, zvýšené pocení, noční poty
- svalové poruchy - jako jsou napětí svalů, bolesti kloubů nebo svalů, bolesti zad a krku
- bolest vyvolaná nádorem
- celkové nepohodlí nebo pocit stísněnosti nebo únava, třes, příznaky podobné chřipce
- poruchy více tělních orgánů

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- poruchy krevní srážlivosti, pokles tvorby červených krvinek, zvýšená destrukce červených krvinek (aplastická hemolytická anémie), otok nebo zvětšení lymfatických uzlin
- pokles nálady a ztráta zájmu a potěšení z obvyklých činností, nervozita
- poruchy vnímání chuti - jako například změna vnímání, jak věci chutnají
- srdeční obtíže - jako například zpomalení srdečního rytmu nebo bolest na hrudi (angina)
- astma, nedostatečné okysličení tělesných orgánů
- zvětšení břicha

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):

- krátkodobé zvýšení množství některých typů protilátek v krvi (zvané imunoglobuliny - IgM), chemické poruchy krve způsobené rozpadem zničených rakovinových buněk
- poškození nervů v rukách a nohách, ochrnutí obličeje
- srdeční selhání
- záněty krevních cév včetně těch, které vedou ke kožním příznakům
- respirační (plicní) selhání
- perforace (proděravění) střevní stěny
- závažné puchýřky na kůži, které mohou být život ohrožující
- selhání ledvin
- závažná ztráta zraku (známka poškození nervů v mozku)

Není známo (nežádoucí účinky vyskytující se s neznámou četností):

- snížení bílých krvinek, ke kterému dochází se zpožděním
- okamžité snížení počtu krevních destiček související s infuzí - to může být vratné, ale ve vzácných případech to může končit úmrtím
- ztráta sluchu, ztráta jiných smyslů
- mozková a meningeální infekce/zánět (meningoencefalitida způsobená enteroviry)

Přípravek MabThera může rovněž způsobit změny laboratorních testů, které Vám provádí Váš lékař.

Používáte-li přípravek MabThera v kombinaci s jinými přípravky, mohou se u Vás objevit nežádoucí účinky spojené s užíváním jiného přípravku.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek MabThera uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek MabThera 1600 mg subkutánní injekční roztok obsahuje

- Léčivou látkou je rituximab. Jedna injekční lahvička obsahuje 1600 mg/13,4 ml rituximabu. V jednom ml je obsaženo 120 mg rituximabu.
- Dalšími složkami jsou vorhialuronidasa alfa, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalózy, methionin, polysorbát 80 (E 433) a voda pro injekci. Viz bod 2 „Přípravek MabThera obsahuje sodík“.

Jak přípravek MabThera 1600 mg subkutánní injekční roztok vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek MabThera je připraven k použití, je to čirá až opalizující, bezbarvá až nažloutlá tekutina, dodávaná ve formě subkutánního injekčního roztoku v bezbarvé skleněné injekční lahvičce s butylovou gumovou zátkou, hliníkovým těsněním a modrým strhávacím plastovým víčkem.

Jedna injekční lahvička obsahuje 1600 mg/13,4 ml rituximabu. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

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

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

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

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

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

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.