

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MabThera 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
MabThera 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

MabThera 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Κάθε mL περιέχει 10 mg rituximab.
Κάθε φιαλίδιο των 10 mL περιέχει 100 mg rituximab.

MabThera 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Κάθε mL περιέχει 10 mg rituximab.
Κάθε φιαλίδιο των 50 mL περιέχει 500 mg rituximab.

Το rituximab είναι ένα χιμαϊρικό μονοκλωνικό αντίσωμα μύος/ανθρώπου που παράγεται με την τεχνολογία της γενετικής μηχανικής και αντιπροσωπεύει μία γλυκοζυλιωμένη ανοσοσφαιρίνη με σταθερές περιοχές ανθρώπινης IgG1 και αλληλουχίες μεταβλητής περιοχής ελαφρών και βαρέων αλυσών μυϊκής προέλευσης. Το αντίσωμα παράγεται από εναιώρημα καλλιέργειας κυττάρων θηλαστικού (Chinese hamster ovary) και καθαρίζεται με χρωματογραφία συγγενείας και ανταλλαγής ιόντων, συμπεριλαμβανομένων διαδικασιών αδρανοποίησης και απομάκρυνσης των ειδικών ιών.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο των 10 mL περιέχει 2,3 mmol (52,6 mg) νατρίου.
Κάθε φιαλίδιο των 50 mL περιέχει 11,5 mmol (263,2 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ωχρό κίτρινο υγρό με pH 6.2 – 6.8 και ωσμωτικότητα 324 - 396 mOsmol/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL)

Το MabThera ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων ενηλίκων ασθενών με οξώδες λέμφωμα σταδίου III-IV σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Η θεραπεία συντήρησης με MabThera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με οξώδες λέμφωμα οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου.

Το MabThera ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με οξώδη λεμφώματα σταδίου III-IV που είναι ανθεκτικά στη χημειοθεραπεία ή που είναι στη δεύτερη ή σε επακόλουθη υποτροπή μετά τη χημειοθεραπεία.

Το MabThera ενδείκνυται, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζολόνη), για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με διάχυτο μη-Hodgkin λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα με θετικό CD20.

Το MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών (ηλικίας 6 μηνών έως λιγότερο από 18 ετών) με μη προθεραπευμένο, προχωρημένου σταδίου με θετικό CD20 διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL), λέμφωμα Burkitt (BL)/λευχαιμία Burkitt (οξεία λευχαιμία από ώριμα Β-κύτταρα) (BAL) ή λέμφωμα τύπου Burkitt (BLL).

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ)

Το MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων και σε υποτροπή/ανθεκτικών ενήλικων ασθενών με ΧΛΛ. Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή με μονοκλωνικά αντισώματα συμπεριλαμβανομένου του MabThera ή ανθεκτικών ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με MabThera συν χημειοθεραπεία.

Βλέπε παράγραφο 5.1 για περαιτέρω πληροφορίες.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το MabThera σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARD) συμπεριλαμβανομένης μίας ή περισσότερων θεραπειών αναστολής του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF).

Το MabThera έχει δείξει ότι μειώνει το ρυθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης, όπως μετρήθηκε με ακτίνες Χ και βελτιώνει τη φυσική λειτουργικότητα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Το MabThera, σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με σοβαρή, ενεργό κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Wegener) (GPA) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA).

Το MabThera, σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή, ενδείκνυται για την επαγωγή της ύφεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 έως λιγότερο από 18 ετών) με σοβαρή, ενεργό GPA (Wegener's) και MPA.

Κοινή πέμφιγα (Pemphigus vulgaris)

Το MabThera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή κοινή πέμφιγα (Pemphigus vulgaris, PV).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το MabThera θα πρέπει να χορηγείται κάτω από στενή επίβλεψη ενός έμπειρου επαγγελματία της υγείας και σε ένα περιβάλλον όπου υπάρχουν άμεσα διαθέσιμα πλήρη μέσα ανάνηψης (βλ. παράγραφο 4.4).

Προληπτική φαρμακευτική αγωγή και προφύλαξη

Όλες οι ενδείξεις

Πριν από κάθε χορήγηση του MabThera, θα πρέπει να χορηγείται πάντα προληπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία θα αποτελείται από ένα αντιπυρετικό και ένα αντισταμινικό, π.χ. παρακεταμόλη και διφαινυδραμίνη.

Μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Εάν το MabThera δεν χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιέχει γλυκοκορτικοειδή για τη θεραπεία του μη-Hodgkin λεμφώματος και της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας σε ενήλικες ασθενείς, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής με γλυκοκορτικοειδή.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με μη-Hodgkin λέμφωμα, προληπτική φαρμακευτική αγωγή με παρακεταμόλη και H1 αντισταμινικό (= διφαινυδραμίνη ή ανάλογο) θα πρέπει να χορηγείται 30 έως 60 λεπτά, πριν από την έναρξη της έγχυσης του MabThera. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να χορηγείται πρεδνιζόνη, όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 1.

Συνιστάται προφύλαξη με επαρκή ενυδάτωση και χορήγηση ουρικοστατικών φαρμάκων, ξεκινώντας 48 ώρες πριν από την έναρξη της θεραπείας, στους ασθενείς με ΧΛΛ, για να μειωθεί ο κίνδυνος του συνδρόμου λύσης του όγκου. Στους ασθενείς με ΧΛΛ στους οποίους ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι $> 25 \times 10^9 / L$ συνιστάται να λαμβάνουν ενδοφλεβίως 100 mg πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη σε σύντομο χρονικό διάστημα πριν την έγχυση MabThera, για να μειωθεί το ποσοστό και η σοβαρότητα των οξέων αντιδράσεων έγχυσης και/ή το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA) και κοινή πέμφιγα

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, GPA ή MPA ή κοινή πέμφιγα, η προληπτική αγωγή με 100 mg μεθυλπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως, θα πρέπει να ολοκληρώνεται 30 λεπτά πριν από κάθε έγχυση του MabThera, προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs).

Σε ενήλικες ασθενείς με GPA ή MPA, συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης για 1 έως 3 ημέρες σε δόση των 1.000 mg ανά ημέρα πριν από την πρώτη έγχυση του MabThera (η τελευταία δόση της μεθυλπρεδνιζολόνης μπορεί να χορηγηθεί την ίδια ημέρα με την πρώτη έγχυση του MabThera). Κατόπιν θα πρέπει να ακολουθεί από του στόματος χορήγηση πρεδνιζόνης 1 mg/kg/ημέρα (η δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 80 mg/ημέρα, με σταδιακή μείωση της δοσολογίας το ταχύτερο δυνατό με βάση την κλινική ανάγκη) κατά τη διάρκεια και μετά τον κύκλο 4 εβδομάδων θεραπείας επαγωγής με MabThera.

Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με GPA/MPA και σε ενήλικες ασθενείς με PV συνιστάται προφύλαξη από πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PJP) κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με MabThera, ανάλογα με τις τοπικές κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με GPA ή MPA, πριν από την πρώτη ενδοφλέβια έγχυση MabThera, η μεθυλπρεδνιζολόνη θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια για τρεις ημερήσιες δόσεις των 30 mg/kg/ημέρα (χωρίς να υπερβαίνει το 1 g/ημέρα) για τη θεραπεία των συμπτωμάτων βαριάς αγγειίτιδας. Μπορούν να χορηγηθούν έως και τρεις επιπλέον ημερήσιες δόσεις των 30 mg/kg ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης, πριν από την πρώτη έγχυση του MabThera.

Μετά την ολοκλήρωση της ενδοφλέβιας χορήγησης μεθυλοπρεδνιζολόνης, οι παιδιατρικοί ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν από του στόματος πρεδνιζόνη 1 mg/kg/ημέρα (χωρίς να υπερβαίνουν τα 60 mg/ημέρα) με σταδιακή μείωση της δοσολογίας το ταχύτερο δυνατό με βάση την κλινική ανάγκη (βλ. Παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες του φαρμακευτικού προϊόντος προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χορηγείται στον ασθενή το κατάλληλο σκεύασμα (σκεύασμα ενδοφλέβιας ή υποδόριας χορήγησης), όπως έχει συνταγογραφηθεί.

Προσαρμογή της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του MabThera. Όταν το MabThera χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, θα πρέπει να εφαρμόζονται τυπικές μειώσεις της δόσης για τα χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Μη-Hodgkin λέμφωμα

Οξώδες μη-Hodgkin λέμφωμα

Θεραπεία συνδυασμού

Η συνιστώμενη δόση MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τη θεραπεία εφόδου σε μη προθεραπευμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό οξώδες λέμφωμα είναι: 375 mg/m² επιφάνειας σώματος ανά κύκλο, για μέχρι και 8 κύκλους θεραπείας.

Το MabThera θα πρέπει να χορηγείται την Ημέρα 1 κάθε κύκλου χημειοθεραπείας, μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του γλυκοκορτικοειδούς συστατικού της χημειοθεραπείας, εάν εφαρμόζεται.

Θεραπεία συντήρησης

- Μη προθεραπευμένο οξώδες λέμφωμα

Η συνιστώμενη δόση MabThera που χρησιμοποιείται ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο οξώδες λέμφωμα οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου είναι: 375 mg/m² επιφάνειας σώματος μία φορά κάθε 2 μήνες (ξεκινώντας 2 μήνες μετά από την τελευταία δόση της θεραπείας εφόδου) έως την υποτροπή της νόσου ή για μέγιστο διάστημα δύο ετών (12 εγχύσεις συνολικά).

- Υποτροπιάζον/ανθεκτικό οξώδες λέμφωμα

Η συνιστώμενη δόση MabThera που χρησιμοποιείται ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με ανθεκτικό/σε υποτροπή οξώδες λέμφωμα οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου είναι: 375 mg/m² επιφάνειας σώματος μία φορά κάθε 3 μήνες (ξεκινώντας 3 μήνες μετά από την τελευταία δόση της θεραπείας εφόδου) έως την υποτροπή της νόσου ή για μέγιστο διάστημα δύο ετών (8 εγχύσεις συνολικά).

Μονοθεραπεία

Υποτροπιάζον/ανθεκτικό οξώδες λέμφωμα

Η συνιστώμενη δόση μονοθεραπείας με MabThera που χρησιμοποιείται ως θεραπεία εφόδου σε ενήλικες ασθενείς με σταδίου III-IV οξώδες λέμφωμα που είναι ανθεκτικοί στη χημειοθεραπεία ή που είναι στη δεύτερη ή σε επακόλουθη υποτροπή μετά τη χημειοθεραπεία είναι: 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά την εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες.

Για την επαναληπτική αγωγή ασθενών σε μονοθεραπεία με MabThera, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη μονοθεραπεία με MabThera για υποτροπιάζον/ανθεκτικό οξώδες λέμφωμα, η συνιστώμενη δόση είναι: 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενης ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά την εβδομάδα επί τέσσερις εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.1).

Μη-Hodgkin διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα σε ενήλικες

Το MabThera θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία CHOP. Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη την Ημέρα 1 κάθε χημειοθεραπευτικού κύκλου, για 8 κύκλους, μετά την ενδοφλέβια έγχυση του γλυκοκορτικοειδούς συστατικού της CHOP. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MabThera σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα σε μη-Hodgkin διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Η συνιστώμενη δόση του MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων και σε υποτροπή/ανθεκτικών ασθενών είναι 375 mg/m² επιφάνειας σώματος χορηγούμενη την Ημέρα 0 του πρώτου χημειοθεραπευτικού κύκλου, στη συνέχεια 500 mg/m² επιφάνειας σώματος χορηγούμενη την Ημέρα 1 κάθε επακόλουθου κύκλου για 6 κύκλους συνολικά. Η χημειοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μετά την έγχυση του MabThera.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Θα πρέπει να παρέχεται η κάρτα προειδοποίησης ασθενών στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με το MabThera με κάθε έγχυση.

Ένας κύκλος θεραπείας με MabThera περιλαμβάνει δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις των 1000 mg. Η συνιστώμενη δοσολογία του MabThera είναι 1000 mg χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενα από μία δεύτερη ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg δύο εβδομάδες αργότερα.

Η ανάγκη για περαιτέρω κύκλους θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται 24 εβδομάδες μετά τον προηγούμενο κύκλο. Θα πρέπει να χορηγηθεί περαιτέρω θεραπεία εάν η υπολειμματική ενεργότητα της νόσου παραμένει, αλλιώς η επαναληπτική αγωγή θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου επιστρέψει η ενεργότητα της νόσου.

Διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 16 – 24 εβδομάδες του αρχικού κύκλου θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξεταστεί προσεκτικά σε ασθενείς, οι οποίοι δεν εμφανίζουν ένδειξη θεραπευτικού οφέλους εντός αυτής της χρονικής περιόδου.

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA)

Οι ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με MabThera πρέπει να λάβουν την κάρτα ειδοποίησης ασθενούς σε κάθε έγχυση.

Επαγωγή της ύφεσης σε ενήλικες

Η συνιστώμενη δοσολογία του MabThera ως θεραπεία επαγωγής της ύφεσης για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με GPA και MPA είναι 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες (τέσσερις εγχύσεις συνολικά).

Θεραπεία συντήρησης σε ενήλικες

Μετά την επαγωγή της ύφεσης με το MabThera, η θεραπεία συντήρησης σε ενήλικες ασθενείς με GPA και MPA θα πρέπει να ξεκινά όχι νωρίτερα από 16 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση MabThera.

Μετά την επαγωγή της ύφεσης με άλλα καθιερωμένα ανοσοκατασταλτικά, η θεραπεία συντήρησης με MabThera θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της περιόδου των 4 εβδομάδων που ακολουθεί την ύφεση της νόσου.

Το MabThera θα πρέπει να χορηγείται σε δύο ενδοφλέβιες δόσεις των 500 mg, σε μεσοδιάστημα δύο εβδομάδων, ακολουθούμενες στη συνέχεια από ενδοφλέβια έγχυση 500 mg κάθε 6 μήνες. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν το MabThera για τουλάχιστον 24 μήνες μετά την επίτευξη της ύφεσης (απουσία κλινικών σημείων και συμπτωμάτων). Για τους ασθενείς που ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής, οι γιατροί θα πρέπει να εξετάζουν μια μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας συντήρησης με MabThera, μέχρι 5 έτη.

Κοινή πέμφιγα (*Pemphigus vulgaris*)

Οι ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με Mabthera πρέπει να λάβουν την κάρτα ειδοποίησης ασθενούς σε κάθε έγχυση.

Η συνιστώμενη δοσολογία του MabThera για τη θεραπεία της κοινής πέμφιγας είναι 1000 mg, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση, ακολουθούμενη, δυο εβδομάδες αργότερα, από μια δεύτερη δόση 1000 mg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση, σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη δόση γλυκοκορτικοειδών.

Θεραπεία συντήρησης

Μια έγχυση συντήρησης 500 mg ενδοφλεβίως θα πρέπει να χορηγείται τους μήνες 12 και 18 και στη συνέχεια κάθε 6 μήνες, εάν κρίνεται αναγκαίο, βάσει κλινικής αξιολόγησης.

Θεραπεία της υποτροπής

Σε περίπτωση υποτροπής, οι ασθενείς μπορούν να λάβουν 1000 mg ενδοφλεβίως. Ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει επίσης να εξετάσει την επανέναρξη ή την αύξηση της δόσης γλυκοκορτικοειδούς του ασθενούς, βάσει κλινικής αξιολόγησης.

Οι επόμενες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν, όχι νωρίτερα από 16 εβδομάδες μετά την προηγούμενη έγχυση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μη-Hodgkin λέμφωμα

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως λιγότερο από 18 ετών με μη προθεραπευμένο, προχωρημένου σταδίου με CD20 θετικό DLBCL/BL/BAL/BLL, το MabThera θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με συστηματική χημειοθεραπεία Lymphome Malin B (LMB) (βλέπε Πίνακες 1 και 2). Η συνιστώμενη δοσολογία του MabThera είναι 375mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης του MabThera, εκτός από την προσαρμογή κατά την επιφάνεια σώματος (BSA).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MabThera σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως λιγότερο από 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί σε ενδείξεις πέρα από το μη προθεραπευμένο, προχωρημένου σταδίου με CD20 θετικό DLBCL/BL/BAL/BLL. Μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών. Βλέπε παράγραφο 5.1 για περαιτέρω πληροφορίες.

Το MabThera δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως την ηλικία των 6 μηνών με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα με θετικό CD20 (βλέπε Παράγραφο 5.1)

Πίνακας 1 Δοσολογία χορήγησης MabThera σε παιδιατρικούς ασθενείς για μη-Hodgkin λέμφωμα

Κύκλος	Ημέρα θεραπείας	Λεπτομέρειες Χορήγησης
Εισαγωγική θεραπεία (COP)	Δε χορηγείται MabThera	-
Θεραπεία εφόδου 1 (COPDAM1)	Ημέρα -2 (αντιστοιχεί στην Ημέρα 6 της εισαγωγικής θεραπείας) 1 ^η έγχυση MabThera	Κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου 1, η πρεδνιζόνη χορηγείται ως μέρος του χημειοθεραπευτικού κύκλου και θα πρέπει να χορηγείται πριν από το MabThera.
	Ημέρα 1 2 ^η έγχυση MabThera	Το MabThera θα χορηγείται 48 ώρες μετά την πρώτη έγχυση του MabThera.
Θεραπεία εφόδου 2 (COPDAM2)	Ημέρα -2 3 ^η έγχυση MabThera	Στη θεραπεία εφόδου 2, η πρεδνιζόνη δε χορηγείται τη στιγμή της χορήγησης MabThera.
	Ημέρα 1 4 ^η έγχυση MabThera	Το MabThera θα χορηγείται 48 ώρες μετά την τρίτη έγχυση του MabThera.
Θεραπεία εδραίωσης 1 (CYM/CYVE)	Ημέρα 1 5 ^η έγχυση MabThera	Η πρεδνιζόνη δε χορηγείται τη στιγμή της χορήγησης MabThera.
Θεραπεία εδραίωσης 2 (CYM/CYVE)	Ημέρα 1 6 ^η έγχυση MabThera	Η πρεδνιζόνη δε χορηγείται τη στιγμή της χορήγησης MabThera.
Θεραπεία συντήρησης 1 (M1)	Ημέρα 25 έως 28 της θεραπείας εδραίωσης 2 (CYVE) Δε χορηγείται MabThera	Ξεκινάει όταν ο αριθμός των περιφερικών κυττάρων έχουν επανέλθει από την θεραπεία εδραίωσης 2 (CYVE) με ANC > 1.0 x 10 ⁹ /l και αιμοπετάλια > 100 x 10 ⁹ /l
Θεραπεία συντήρησης 2 (M2)	Ημέρα 28 της θεραπείας συντήρησης 1 (M1) Δε χορηγείται MabThera	-

ANC = Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων; COP = Κυκλοφωσמידη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη; COPDAM = Κυκλοφωσמידη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζολόνη, Δοξορουβικίνη, Μεθοτρεξάτη; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Μεθοτρεξάτη; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)

Πίνακας 2 Σχέδιο θεραπείας για παιδιατρικούς ασθενείς με μη-Hodgkin λέμφωμα: Ταυτόχρονη Χημειοθεραπεία με Mabthera

Θεραπευτικό πλάνο	Σταδιοποίηση ασθενών	Λεπτομέρειες Χορήγησης
Ομάδα Β	Σταδίου ΙΙΙ με υψηλό επίπεδο LDH (> N x 2), Σταδίου ΙV ΚΝΣ αρνητικοί	Εισαγωγική θεραπεία ακολουθούμενη από 4 Θεραπείες: 2 θεραπείες εφόδου (COPADM) με HDMTX 3g/m ² και 2 θεραπείες εδραίωσης (CYM)
Ομάδα C	Ομάδα C1: BAL ΚΝΣ αρνητικοί, Σταδίου ΙV & BAL ΚΝΣ θετικοί και ENY αρνητικοί Ομάδα C3: BAL ENY θετικοί, Σταδίου ΙV ENY θετικοί	Εισαγωγική θεραπεία ακολουθούμενη από 6 Θεραπείες: 2 θεραπείες εφόδου (COPADM) με HDMTX 8g/m ² , 2 θεραπείες εδραίωσης (CYVE) και 2 θεραπείες συντήρησης (M1 και M2)
Οι διαδοχικές θεραπείες θα πρέπει να χορηγούνται μόλις επανέλθουν οι μετρήσεις αίματος και η κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει, εκτός από τις θεραπείες συντήρησης που δίνονται σε διαστήματα 28 ημερών		
BAL = Λευχαιμία Burkitt (οξεία λευχαιμία από ώριμα Β-κύτταρα); ENY = Εγκεφαλονωτιαίο υγρό; ΚΝΣ = Κεντρικό Νευρικό Σύστημα; HDMTX = Μεθοτρεξάτη υψηλής δόσης; LDH = Γαλακτική δεϋδρογενάση		

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA)

Επαγωγή της ύφεσης Η συνιστώμενη δοσολογία του MabThera για τη θεραπεία επαγωγής της ύφεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή, ενεργό GPA ή MPA είναι 375 mg/m² επιφάνειας σώματος (BSA), χορηγούμενη ως μια ενδοφλέβια έγχυση, μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MabThera σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως λιγότερο από 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί σε ενδείξεις πέραν της σοβαρής, ενεργού GPA ή MPA.

Το MabThera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 2 ετών με σοβαρή, ενεργό GPA ή MPA, καθώς υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς ανοσολογικής αντίδρασης σε εμβολιασμούς, κατά την παιδική ηλικία, έναντι συχνών, παιδικών νόσων που μπορούν να προληφθούν με εμβόλια (π.χ. ιλαρά, παρωτίτιδα, ερυθρά και πολιομυελίτιδα) (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Τρόπος χορήγησης

Όλες οι ενδείξεις

Το παρασκευασθέν διάλυμα MabThera θα πρέπει να χορηγείται ως IV έγχυση μέσω γραμμής που προορίζεται αποκλειστικά για το σκοπό αυτό. Δεν θα πρέπει να χορηγείται ως ταχεία (push ή bolus) ενδοφλέβια έγχυση.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση συνδρόμου απελευθέρωσης κυττοκινών (βλέπε παράγραφο 4.4). Η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε ασθενείς που αναπτύσσουν ενδείξεις σοβαρών αντιδράσεων και ιδιαίτερα σοβαρή δύσπνοια, βρογχόσπασμο ή υποξία. Ασθενείς με μη-Hodgkin λέμφωμα θα πρέπει κατόπιν να αξιολογούνται για ενδείξεις συνδρόμου λύσεως όγκου συμπεριλαμβανομένων κατάλληλων εργαστηριακών δοκιμασιών και ακτινογραφίας θώρακα για πνευμονική διήθηση. Σε όλους τους ασθενείς η έγχυση δεν θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου έως ότου υπάρξει πλήρης αποδρομή όλων των συμπτωμάτων και αποκατάσταση των εργαστηριακών τιμών και των ευρημάτων της ακτινογραφίας θώρακα. Σε αυτό το σημείο, η έγχυση μπορεί αρχικώς να ξεκινήσει και πάλι, αλλά με ρυθμό έγχυσης όχι μεγαλύτερο από το μισό

της προηγούμενης. Εάν παρουσιαστούν οι ίδιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες για δεύτερη φορά, η απόφαση για τον τερματισμό της θεραπείας θα πρέπει να εκτιμηθεί σοβαρά κατά περίπτωση.

Οι ήπιες ή μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) (παράγραφος 4.8) ανταποκρίνονται συνήθως στη μείωση του ρυθμού έγχυσης. Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να αυξηθεί με τη βελτίωση των συμπτωμάτων.

Λέμφωμα μη-Hodgkin ενηλίκων, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, ρευματοειδής αρθρίτιδα, κοινή πέμφιγα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA)

Πρώτη έγχυση

Ο συνιστώμενος αρχικός ρυθμός για την έγχυση είναι 50 mg/ώρα. Μετά από τα πρώτα 30 λεπτά, ο ρυθμός μπορεί να κλιμακωθεί με προσανξήσεις των 50 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά, μέχρι τον μέγιστο ρυθμό των 400 mg/ώρα.

Επόμενες εγχύσεις

Η έγχυση των επόμενων δόσεων του MabThera μπορεί να χορηγηθεί με αρχικό ρυθμό 100 mg/ώρα, και ο ρυθμός μπορεί να αυξηθεί σταδιακά κατά 100 mg/ώρα σε διαστήματα των 30 λεπτών, έως το μέγιστο των 400 mg/ώρα.

Μη-Hodgkin λέμφωμα – παιδιατρικοί ασθενείς

Πρώτη έγχυση

Ο συνιστώμενος αρχικός ρυθμός για την έγχυση είναι 0,5 mg/kg/ώρα (μέγιστο 50 mg/ώρα)· μπορεί να κλιμακωθεί κατά 0,5 mg/kg/ώρα κάθε 30 λεπτά, εάν δεν υπάρχουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, μέχρι τον μέγιστο ρυθμό των 400 mg/ώρα.

Επόμενες εγχύσεις

Η έγχυση των επόμενων δόσεων του MabThera μπορεί να χορηγηθεί με αρχικό ρυθμό 1 mg/kg/ώρα (μέγιστο 50 mg/ώρα)· ο ρυθμός μπορεί να αυξηθεί κατά 1 mg/kg/ώρα κάθε 30 λεπτά, έως το μέγιστο των 400 mg/ώρα.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Εναλλακτικό επόμενο, ταχύτερο σχήμα έγχυσης

Εάν οι ασθενείς δεν εμφάνισαν σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση με την πρώτη ή τις επόμενες εγχύσεις δόσης MabThera 1.000 mg που χορηγήθηκε σε τυπικό σχήμα έγχυσης, μπορεί να χορηγηθεί ταχύτερη έγχυση για τη δεύτερη και τις επόμενες εγχύσεις χρησιμοποιώντας την ίδια συγκέντρωση με τις προηγούμενες εγχύσεις (4 mg/mL σε όγκο 250 mL). Ξεκινήστε με ρυθμό 250 mg/ώρα για τα πρώτα 30 λεπτά και στη συνέχεια στα 600 mg/ώρα για τα επόμενα 90 λεπτά. Εάν η ταχύτερη έγχυση είναι ανεκτή, το συγκεκριμένο σχήμα έγχυσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη χορήγηση των επόμενων εγχύσεων.

Οι ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο, συμπεριλαμβανομένων των αρρυθμιών, ή των προηγούμενων σοβαρών αντιδράσεων στην έγχυση σε οποιαδήποτε προηγούμενη βιολογική θεραπεία ή στη ριτουξιμάμπη, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν την ταχύτερη έγχυση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε πρωτεΐνες μυός, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής.

Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου IV κατά New York Heart Association) ή σοβαρή, μη ελεγχόμενη καρδιακή νόσος μόνο για τη χρήση σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα και κοινή πέμφιγα (βλ. παράγραφο 4.4 αναφορικά με άλλες καρδιαγγειακές νόσους).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Σε όλους τους ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για ρευματοειδή αρθρίτιδα, GPA, MPA ή κοινή πέμφιγα με MabThera θα πρέπει να τους παρέχεται η κάρτα προειδοποίησης ασθενών με κάθε έγχυση. Η κάρτα προειδοποίησης περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας για τους ασθενείς αναφορικά με τον πιθανό αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης και της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ).

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις θανατηφόρας προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) κατόπιν χρήσης του MabThera για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και των αυτοάνοσων νόσων [συμπεριλαμβανομένου του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ) και της αγγειίτιδας] και κατά τη χρήση του MabThera μετά την κυκλοφορία σε NHL και ΧΛΛ (όπου η πλειονοπία των ασθενών έλαβαν MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή ως μέρος μεταμόσχευσης αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα για κάθε νέα ή επιδεινωμένα νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία που μπορεί να υποδηλώνουν ΠΠΛ. Εάν υπάρχει υπόνοια ΠΠΛ, θα πρέπει να διακοπεί άμεσα η περαιτέρω χορήγηση μέχρι να αποκλεισθεί η ΠΠΛ. Ο γιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή ώστε να καθορίσει εάν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και εάν αυτό ισχύει, εάν αυτά είναι πιθανόν να υποδηλώνουν ΠΠΛ. Η συμβουλή Νευρολόγου θα πρέπει να θεωρείται ως κλινικά ενδειγμένη.

Εάν υπάρχουν αμφιβολίες, θα πρέπει να γίνονται περαιτέρω εξετάσεις, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η μαγνητική τομογραφία κατά προτίμηση με αντίθεση, η εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA του ιού JC καθώς και διαδοχικές νευρολογικές εκτιμήσεις.

Ο γιατρός θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα που υποδηλώνουν ΠΠΛ, τα οποία ο ασθενής πιθανόν να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωσιακά, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να ενημερώνουν τους συντρόφους ή συγγενείς τους σχετικά με τη θεραπεία τους, αφού μπορεί να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία ο ασθενής δεν γνωρίζει.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει ΠΠΛ, το MabThera πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Κατόπιν επαναφοράς του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με ΠΠΛ, έχει παρατηρηθεί σταθεροποίηση ή βελτιωμένη έκβαση. Παραμένει άγνωστο εάν η πρόιμη ανίχνευση της ΠΠΛ και η διακοπή της θεραπείας με το MabThera είναι πιθανό να οδηγήσει σε σταθεροποίηση ή σε βελτιωμένη έκβαση.

Καρδιακές διαταραχές

Σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με MabThera έχουν παρουσιαστεί στηθάγχη, καρδιακές αρρυθμίες, όπως κολλικός πτερυγισμός και μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια και/ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επομένως, οι ασθενείς με ιστορικό καρδιοπάθειας και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση, παρακάτω).

Λοιμώξεις

Με βάση το μηχανισμό δράσης του MabThera και γνωρίζοντας ότι τα Β κύτταρα παίζουν έναν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής ανοσολογικής απόκρισης, οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης μετά τη θεραπεία με MabThera (βλ. παράγραφο 5.1). Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων, μπορούν να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera (βλ. παράγραφο 4.8). Το MabThera δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή λοίμωξη (πχ. πυματίωση, σηψαιμία και ευκαιριακές λοιμώξεις, βλ. παράγραφο 4.3) ή βαριά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (πχ. όταν τα επίπεδα των CD4 ή CD8 είναι πολύ χαμηλά). Οι γιατροί θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση του MabThera σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών ή χρόνιων λοιμώξεων ή προϋπαρχουσών καταστάσεων οι οποίες μπορεί να προδιαθέτουν περαιτέρω τους ασθενείς σε βαριά λοίμωξη π.χ. υπογαμμασφαιριναιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται να καθορίζονται τα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης πριν την έναρξη της θεραπείας με MabThera.

Ασθενείς οι οποίοι αναφέρουν σημεία και συμπτώματα λοίμωξης μετά τη θεραπεία με MabThera θα πρέπει να αξιολογούνται εγκαίρως και να λαμβάνουν την κατάλληλη αγωγή. Πριν δοθεί ένας επακόλουθος κύκλος θεραπείας με MabThera, οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται για κάθε πιθανό κίνδυνο λοιμώξεων.

Για πληροφορίες σχετικά με την προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ) ανατρέξτε στην ενότητα ΠΠΛ παραπάνω.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εντεροϊικής μηνιγγοεγκεφαλίτιδας συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, μετά τη χρήση του rituximab.

Λοιμώξεις ηπατίτιδας Β

Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης ηπατίτιδας Β, σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με θανατηφόρο έκβαση. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών εκτέθηκαν επίσης σε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Περιορισμένες πληροφορίες από μία μελέτη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με MabThera ενδέχεται επίσης να επιδεινώσει την έκβαση των πρωτοπαθών λοιμώξεων ηπατίτιδας Β.

Ο έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) θα πρέπει να διεξάγεται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με MabThera. Αυτός θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει τουλάχιστον ανίχνευση HBsAg και ανίχνευση HBcAb. Ο έλεγχος μπορεί να συμπεριλαμβάνει και άλλους κατάλληλους δείκτες σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό ηπατίτιδα Β δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με MabThera. Οι ασθενείς που είναι ορολογικά θετικοί για ηπατίτιδα Β (είτε για HBsAg είτε για HBcAb) θα πρέπει να συμβουλευονται ειδικούς ηπατολόγους πριν από την έναρξη της αγωγής και θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα, ώστε να προλαμβάνεται η επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β.

Ψευδώς αρνητικός ορολογικός έλεγχος λοιμώξεων

Λόγω του κινδύνου ψευδώς αρνητικού ορολογικού ελέγχου λοιμώξεων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά διαγνωστικά εργαλεία σε περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα ενδεικτικά σπάνιας λοιμώδους νόσου π.χ. ιού του Δυτικού Νείλου και νευρομπορρελίωσης.

Δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, όπως είναι η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και το σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιου συμβάντος, όπου υπάρχει υποψία σχέσης με το MabThera, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Το MabThera σχετίζεται με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, οι οποίες ενδέχεται να σχετίζονται με την απελευθέρωση κυτταροκινών και/ή άλλων χημικών διαμεσολαβητών. Το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ενδέχεται να μην διακρίνεται κλινικά από τις οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Το συγκεκριμένο σύνολο αντιδράσεων, το οποίο περιλαμβάνει το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, το σύνδρομο λύσης του όγκου, τις αναφυλακτικές αντιδράσεις και τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιγράφεται στη συνέχεια.

Έχουν αναφερθεί σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις με θανατηφόρο έκβαση κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης του MabThera, με έναρξη η οποία κυμαίνεται μεταξύ 30 λεπτών έως 2 ωρών μετά από την έναρξη της πρώτης ενδοφλέβιας έγχυσης του MabThera. Οι αντιδράσεις αυτές χαρακτηρίζονταν από πνευμονικά συμβάματα και σε ορισμένες περιπτώσεις περιελάμβαναν την ταχεία λύση του όγκου και χαρακτηριστικά του συνδρόμου λύσης του όγκου, επιπλέον του πυρετού, των ριγών, της υπότασης, της κνίδωσης, του αγγειοοιδήματος και των άλλων συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

Το σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών χαρακτηρίζεται από σοβαρή δύσπνοια, συχνά συνοδευόμενη από βρογχόσπασμο και υποξία σε συνδυασμό με πυρετό, φρίκια, ρίγη, κνίδωση και αγγειοοίδημα. Αυτό το σύνδρομο μπορεί να σχετίζεται με μερικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου λύσεως όγκου όπως υπερουριχαιμία, υπερκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία, υπερφωσφαταιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη τιμή γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), καθώς και με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να συνοδεύεται από συμβάματα, όπως διάμεση πνευμονική διήθηση ή οίδημα, εμφανή στην ακτινογραφία θώρακα. Το σύνδρομο συχνά εκδηλώνεται μέσα σε μία ή δύο ώρες από την έναρξη της πρώτης έγχυσης. Οι ασθενείς με ιστορικό πνευμονικής ανεπάρκειας ή με διήθηση του πνεύμονα από όγκο πιθανόν να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ανεπαρκούς αποτελέσματος και πρέπει να αντιμετωπίζονται με αυξημένη προσοχή. Η έγχυση πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (βλέπε παράγραφο 4.2) και πρέπει να χορηγείται επιθετική συμπτωματική θεραπεία. Επειδή η αρχική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων μπορεί να ακολουθηθεί από επιδείνωση, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά, μέχρι το σύνδρομο λύσεως όγκου και η πνευμονική διήθηση να έχουν αποδράμει ή αποκλεισθεί. Μετά την πλήρη ύφεση των σημείων και συμπτωμάτων, η περαιτέρω θεραπεία των ασθενών σπάνια έχει σαν αποτέλεσμα την επανεμφάνιση σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου ή μεγάλο αριθμό ($\geq 25 \times 10^9/L$) κυκλοφορούντων κακοήθων κυττάρων όπως οι ασθενείς με ΧΛΛ, οι οποίοι ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ιδιαίτερα σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με εξαιρετικά μεγάλη προσοχή. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται πολύ στενά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εφαρμογής μειωμένου ρυθμού έγχυσης κατά την πρώτη έγχυση ή διαίρεση της δόσης σε δύο μέρες κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου και οποιονδήποτε επακόλουθων κύκλων, εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων εξακολουθεί να είναι $> 25 \times 10^9/L$.

Έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των ειδών σχετιζόμενες με την έγχυση σε ποσοστό 77% των ασθενών που έλαβαν MabThera (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, με συνοδό υπόταση και βρογχόσπασμο σε ποσοστό 10 % των ασθενών) βλέπε παράγραφο 4.8. Τα συμπτώματα αυτά είναι συνήθως αναστρέψιμα με τη διακοπή της έγχυσης MabThera και τη χορήγηση ενός αντιπυρετικού, ενός αντισταμινικού και ενίοτε, οξυγόνου, ενδοφλεβίου φυσιολογικού ορού ή βρογχοδιασταλτικών και γλυκοκορτικοειδών, εφόσον απαιτείται. Παρακαλούμε διαβάστε ανωτέρω για το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών για σοβαρές αντιδράσεις.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση πρωτεϊνών σε ασθενείς έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Σε αντίθεση με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών οι αληθείς αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονται χαρακτηριστικά μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της έγχυσης. Φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως επινεφρίνη (αδρεναλίνη), αντισταμινικά και γλυκοκορτικοειδή, πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση σε περίπτωση εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης κατά τη χορήγηση του MabThera. Οι κλινικές εκδηλώσεις της αναφυλαξίας μπορεί να είναι παρόμοιες με τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (περιγράφεται πιο πάνω). Οι αντιδράσεις που αποδίδονται σε υπερευαισθησία έχουν αναφερθεί λιγότερο συχνά σε σχέση με τις αντιδράσεις που αποδίδονται στο σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Επιπλέον αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ορισμένα περιστατικά ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου, κολλική μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία.

Επειδή είναι δυνατόν να παρατηρηθεί υπόταση κατά τη διάρκεια της χορήγησης του MabThera, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αποφυγής χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων 12 ώρες πριν από την έγχυση του MabThera.

Αιματολογικές τοξικότητες

Παρόλο που το MabThera ως μονοθεραπεία δεν είναι μυελοκατασταλτικό, πρέπει να δοθεί προσοχή όταν αντιμετωπίζεται περίπτωση αγωγής ασθενών με ουδετερόφιλα $< 1,5 \times 10^9/L$ και/ή με αριθμό αιμοπεταλίων $< 75 \times 10^9/L$ καθώς η κλινική εμπειρία σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένη. Το MabThera χρησιμοποιήθηκε, απουσία πρόκλησης μυελοτοξικότητας, σε 21 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, καθώς και σε άλλες ομάδες κινδύνου με ενδεχομένως περιορισμένη λειτουργία του μυελού των οστών.

Θα πρέπει να διενεργούνται τακτικές γενικές αιματολογικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων του αριθμού των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera.

Ανοσοποιήσεις

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια ζώντων ιών, μετά από θεραπεία με MabThera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με NHL και ΧΛΛ και ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δε συνιστάται. Οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με MabThera μπορούν να λάβουν εμβόλια μη ζώντων ιών, εντούτοις, με εμβόλια μη ζώντων ιών τα ποσοστά ανταπόκρισης μπορεί να μειωθούν. Σε μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη, οι ενήλικες ασθενείς σε υποτροπή με χαμηλής κακοήθειας NHL που έλαβαν μονοθεραπεία με MabThera, όταν συγκρίθηκαν με υγιείς στο σκέλος ελέγχου που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή είχαν μικρότερο ποσοστό ανταπόκρισης σε εμβολιασμό με αναμνηστικό εμβολιασμό με αντιγόνο τετάνου (16 % έναντι 81 %), και Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) το νεοαντιγόνο (4 % έναντι 76 % όταν εκτιμάται για >2 φορές αύξηση του τίτλου του αντισώματος). Σε ασθενείς με ΧΛΛ πιθανολογούνται παρόμοια αποτελέσματα, λαμβάνοντας υπόψη τις ομοιότητες μεταξύ των δύο νόσων, όμως κάτι τέτοιο δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές δοκιμές.

Ο μέσος όρος προθεραπευτικών τίτλων αντισωμάτων έναντι μίας ομάδας αντιγόνων (πνευμονία από στρεπτόκοκκο, γρίπη Α, ιός παρωτίτιδας, ιός ερυθράς, ανεμευλογιά) διατηρήθηκαν για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την αγωγή με MabThera.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών. Βλέπε Παράγραφο 5.1 για περισσότερες πληροφορίες.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA), μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA) και κοινή πέμφιγα

Πληθυσμοί με ρευματοειδή αρθρίτιδα που δεν έχουν λάβει μεθοτρεξάτη (MTX)

Η χρήση του MabThera δεν συνιστάται σε πληθυσμούς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη, δεδομένου ότι δεν έχει τεκμηριωθεί μία ευνοϊκή σχέση κινδύνου-οφέλους.

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Το MabThera συνοδεύεται από αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRR), οι οποίες μπορεί να οφείλονται στην απελευθέρωση των κυτοκινών και/ή άλλων χημικών διαμεσολαβητών.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, έχουν αναφερθεί σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) με θανατηφόρο έκβαση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι περισσότερες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ήταν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν αλλεργικές αντιδράσεις όπως κεφαλαλγία, κνησμός, ερεθισμός του λαιμού, έξαψη, εξάνθημα, κνίδωση, υπέρταση και πυρεξία. Σε γενικές γραμμές, το ποσοστό των ασθενών που εκδήλωσαν οποιαδήποτε αντίδραση έγχυσης ήταν υψηλότερο μετά την πρώτη έγχυση από ό,τι μετά τη δεύτερη έγχυση οποιουδήποτε κύκλου θεραπείας. Η συχνότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) μειώθηκε με τους επακόλουθους κύκλους (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ήταν συνήθως αναστρέψιμες με τη μείωση του ρυθμού, ή διακοπή της έγχυσης του MabThera και χορήγησης ενός αντιπυρετικού, ενός αντισταμινικού και περιστασιακά οξυγόνου, ενδοφλέβιου ορού ή βρογχοδιασταλτικών και γλυκοκορτικοειδών, εφόσον απαιτείται. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές συνθήκες και εκείνοι που εμφάνισαν προηγουμένως καρδιοπνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR) και των απαιτούμενων παρεμβάσεων, πρέπει να διακοπεί προσωρινά ή μόνιμα το MabThera. Στις περισσότερες περιπτώσεις η έγχυση μπορεί να ξαναρχίσει σε κατά 50 % μειωμένο ρυθμό (π.χ. από 100 mg/ώρα σε 50 mg/ώρα) όταν τα συμπτώματα έχουν ολοκληρωτικά υποχωρήσει.

Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως επινεφρίνη (αδρεναλίνη), αντισταμινικά και γλυκοκορτικοειδή, για άμεση χρήση στην περίπτωση μίας αλλεργικής αντίδρασης κατά τη χορήγηση του MabThera.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφάλεια του MabThera σε ασθενείς με μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου III κατά NYHA) ή σοβαρή, μη ελεγχόμενη καρδιαγγειακή νόσο. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera, έχει παρατηρηθεί η μετατροπή προϋπαρχουσών ισχαιμικών καρδιακών καταστάσεων σε συμπτωματικές, όπως η στηθάγχη και το έμφραγμα μυοκαρδίου, καθώς επίσης και κολπική μαρμαρυγή και πτερυγισμός. Έτσι, σε ασθενείς με γνωστό καρδιολογικό ιστορικό, και σε εκείνους που εμφάνισαν προηγουμένως καρδιοαναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επιπλοκών που ενέχουν οι αντιδράσεις έγχυσης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν τη θεραπεία με MabThera και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Καθώς μπορεί να εμφανιστεί υπόταση κατά τη διάρκεια της έγχυσης MabThera, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αποφυγή της χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων 12 ώρες πριν από την έγχυση MabThera.

Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) στους ασθενείς με GPA, MPA και κοινή πέμφιγα ήταν συνεπείς με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.8).

Όψιμη ουδετεροπενία

Μέτρηση ουδετεροφίλων πριν από κάθε κύκλο MabThera, τακτικά μέχρι και 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας, και μετά από σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.8).

Ανοσοποίηση

Οι γιατροί θα πρέπει να επανεξετάζουν την κατάσταση εμβολιασμού του ασθενούς και οι ασθενείς θα πρέπει, εάν είναι δυνατόν, να εμβολιάζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης, πριν την έναρξη της θεραπείας με MabThera. Ο εμβολιασμός θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την πρώτη χορήγηση του MabThera.

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς, μετά από θεραπεία με MabThera δεν έχει μελετηθεί. Επομένως, ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια θεραπείας με το MabThera ή όταν υπάρχει εξάλειψη των περιφερικών Β κυττάρων.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με MabThera μπορούν να λάβουν εμβολιασμούς μη ζώντων μικροοργανισμών, εντούτοις, τα ποσοστά ανταπόκρισης εμβολίων μη ζώντων μικροοργανισμών μπορεί να μειωθούν. Σε μία τυχαιοποιημένη δοκιμή, οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με MabThera και μεθοτρεξάτη είχαν συγκρίσιμα ποσοστά ανταπόκρισης της αναμνηστικής δόσης με το αντιγόνο (εμβόλιο) του τετάνου (39 % έναντι 42 %), μειωμένα ποσοστά ανταπόκρισης σε εμβόλιο πολυσακχαρίτη πνευμονιόκοκκου (43 % έναντι 82 % σε τουλάχιστον 2 ορότυπους πνευμονιόκοκκου), και νεοαντιγόνου KLH (47 % έναντι 93 %), όταν χορηγήθηκαν 6 μήνες μετά το MabThera συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν μόνο μεθοτρεξάτη. Εφόσον οι εμβολιασμοί μη ζώντων μικροοργανισμών απαιτούνται κατά τη διάρκεια θεραπείας με το MabThera, θα πρέπει να ολοκληρωθούν τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη του επόμενου κύκλου θεραπείας με MabThera.

Από τη συνολική εμπειρία με επαναλαμβανόμενη αγωγή MabThera περισσότερου του ενός έτους στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα ποσοστά ασθενών με θετικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας, των ιών της γρίπης, παρωτίτιδας, ερυθράς, ανεμευλογιάς και της τοξίνης του τετάνου ήταν γενικώς παρόμοια με τα ποσοστά κατά την έναρξη.

Συνυπάρχουσα/επακόλουθη χρήση άλλων τροποποιητικών της νόσου αντιρευματικών φαρμάκων (DMARDs) στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η ταυτόχρονη χρήση του MabThera με αντιρευματικές θεραπείες, διαφορετικές από αυτές που καθορίζονται από την ένδειξη και τη δοσολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας δεν συνίσταται.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές ώστε να εκτιμηθεί πλήρως η ασφάλεια της επακόλουθης χρήσης άλλων DMARDs (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων TNF και άλλων βιολογικών) μετά τη θεραπεία με MabThera (βλ. παράγραφο 4.5). Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το ποσοστό των κλινικά σχετιζόμενων λοιμώξεων παραμένει αμετάβλητο όταν τέτοιου είδους θεραπείες χορηγούνται σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως αγωγή με MabThera. Εντούτοις οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία λοίμωξης εάν βιολογικοί παράγοντες και/ή DMARDs χρησιμοποιούνται μετά τη θεραπεία με MabThera.

Κακοήθεια

Τα ανοσορρυθμιστικά φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας για το rituximab όταν χρησιμοποιείται στις αυτοάνοσες ενδείξεις, πέραν του κινδύνου κακοήθειας που σχετίζεται ήδη με την υποκείμενη αυτοάνοση κατάσταση.

Έκδοχα:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,3 mmol (ή 52,6 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο των 10 mL και 11,5 mmol (ή 263,2 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο των 50 mL, που ισοδυναμεί με 2,6% (για το φιαλίδιο των 10mL) και 13,2% (για το φιαλίδιο των 50mL) της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 7,0 mg πολυσорβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 10 mL, που ισοδυναμεί με 0,7 mg/mL και 35,0 mg πολυσорβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 50 mL, που ισοδυναμεί με 0,7 mg/mL. Τα πολυσорβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Προς το παρόν, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με το MabThera.

Σε ασθενείς με ΧΛΛ, η συγχορήγηση με MabThera δεν έδειξε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της φλουδαραβίνης ή της κυκλοφωσφαμίδης. Επιπλέον, δεν υπήρξε εμφανής επίδραση της φλουδαραβίνης και της κυκλοφωσφαμίδης στη φαρμακοκινητική του MabThera.

Η συγχορήγηση με μεθοτρεξάτη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του MabThera σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Ασθενείς με τίτλους ανθρωπίνων αντισωμάτων έναντι των πρωτεϊνών από μυ (HAMA) ή αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (ADA) μπορεί να εμφανίσουν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας όταν λαμβάνουν άλλα μονοκλωνικά αντισώματα για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, 283 ασθενείς έλαβαν επακόλουθη θεραπεία με ένα βιολογικό DMARD μετά το MabThera. Σε αυτούς τους ασθενείς το ποσοστό της κλινικά σχετιζόμενης λοίμωξης ενώ λάμβαναν MabThera ήταν 6,01 ανά 100 ασθενείς-έτη συγκριτικά με το 4,97 ανά 100 ασθενείς-έτη κατόπιν θεραπείας με βιολογικό DMARD.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου παραμονής του rituximab σε ασθενείς με εξάλειψη B-κυττάρων, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 12 μήνες μετά τη θεραπεία με MabThera.

Κύηση

Οι IgG ανοσοσφαιρίνες είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό.

Δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές τα επίπεδα των B-κυττάρων σε ανθρώπινα νεογνά μετά τη μητρική έκθεση σε MabThera. Δεν υπάρχουν επαρκή και επαληθεύσιμα στοιχεία από μελέτες σε έγκυες γυναίκες, εντούτοις η παροδική μείωση των B-κυττάρων και η λεμφοπενία έχουν αναφερθεί σε μερικά παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες, οι οποίες εκτέθηκαν στο MabThera κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Γι αυτούς τους λόγους, το MabThera δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες εκτός εάν το πιθανό όφελος υπερβαίνει τον ενδεχόμενο κίνδυνο.

Θηλασμός

Περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την απέκκριση του rituximab στο μητρικό γάλα υποδηλώνουν πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις rituximab στο γάλα (σχετική δόση βρέφους μικρότερη από 0,4%). Λίγες περιπτώσεις παρακολούθησης θηλαζόντων βρεφών περιγράφουν φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη έως και τα 2 έτη. Ωστόσο, καθώς αυτά τα δεδομένα είναι περιορισμένα και οι μακροπρόθεσμες εκβάσεις των θηλαζόντων βρεφών παραμένουν άγνωστες, δε συνιστάται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με rituximab και βέλτιστα για 6 μήνες μετά τη θεραπεία με rituximab.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν αποκάλυψαν τις επιβλαβείς επιδράσεις του rituximab στα αναπαραγωγικά όργανα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του MabThera στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, παρόλο που η φαρμακολογική δράση και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα υποδεικνύουν ότι το MabThera θα μπορούσε να ασκήσει καμία ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εμπειρία από μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία σε ενήλικες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του MabThera σε μη-Hodgkin λέμφωμα και ΧΛΛ βασίζεται σε δεδομένα ασθενών από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν αγωγή είτε με μονοθεραπεία MabThera (ως αγωγή εφόδου ή θεραπεία συντήρησης κατόπιν αγωγής εφόδου) είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, οι οποίες εκδηλώθηκαν στην πλειοψηφία των ασθενών κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση συμπτωμάτων μειώνεται σημαντικά με τις επακόλουθες εγχύσεις και είναι μικρότερη του 1% μετά από οκτώ δόσεις MabThera.

Περιστατικά λοιμώξεων (κυρίως βακτηριακών και ιογενών) εκδηλώθηκαν σε περίπου 30-55 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε ασθενείς με NHL και σε 30-50 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικής μελέτης σε ασθενείς με ΧΛΛ.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ή παρατηρήθηκαν συχνότερα ήταν:

- Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs) (συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, του συνδρόμου λύσεως του όγκου), βλ. παράγραφο 4.4
- Λοιμώξεις, βλ. παράγραφο 4.4
- Καρδιαγγειακά συμβάματα, βλ. παράγραφο 4.4

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν, συμπεριλαμβάνουν την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β και την ΠΠΛ (βλ. παράγραφο 4.4)

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το MabThera, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν μόνο κατά τη διάρκεια εμπειρίας μετά την κυκλοφορία και για εκείνες που η συχνότητα δεν μπόρεσε να προσδιοριστεί, παρατίθενται στη συνέχεια στην κατηγορία «μη γνωστές», βλέπε υποσημειώσεις.

Πίνακας 3 **Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά από την κυκλοφορία σε ασθενείς με νόσο NHL και ΧΛΛ που έλαβαν αγωγή με MabThera με μονοθεραπεία/συντήρηση ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία**

MedDRA Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	βακτηριακές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις, +βρογχίτιδα	σηψαιμία, +πνευμονία, +εμπύρετη λοίμωξη, +έρπηας ζωστήρας, +λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος, μυκητιάσεις, λοιμώξεις άγνωστης αιτιολογίας, +οξεία βρογχίτιδα, +παραρρινοκολ- πίτιδα, ηπατίτιδα B ¹		σοβαρή ιογενής λοίμωξη ² , πνευμονία από pneumocystis jirovecii	προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλο πάθεια	εντεροϊκή μηνιγγοεγκεφα λίτιδα ^{2,3}
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	ουδετεροπε- νία, λευκοπενία, + εμπύρετη ουδετεροπε- νία, +θρομβοπε- νία	αναιμία, +πανκυτταροπε- νία, +κοκκιοκυτταρο- πενία	διαταραχές πηκτικότητας, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λεμφαδενοπά- θεια		παροδική αύξηση των επιπέδων IgM του ορού ⁴	όνιμη ουδετεροπενία ⁴
Διαταραχές του ανοσοποιητι- κού συστήματος	αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ⁵ , αγγειοοίδη- μα	υπερευαισθησία		αναφυλαξία	σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ⁵ , ορονοσία	οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία σχετιζόμενη με την έγχυση ⁵
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		υπεργλυκαιμία, μείωση σωματικού βάρους, οίδημα περιφερικό, οίδημα προσώπου, αυξημένη LDH, υπασβεστιαμία				
Ψυχιατρικές διαταραχές			κατάθλιψη, νευρική			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		παραίσθησία, υπ- αισθησία, διέγερση, αϋπνία, αγγειοδιαστολή, ζάλη, άγχος	δυσγενεσία		περιφερική νευροπάθεια, παράλυση προσωπικού νεύρου ⁶	κρανιακή νευροπάθεια, απώλεια των άλλων αισθήσεων ⁶
Διαταραχές του οφθαλμού		διαταραχή δακρύρροιας, επιπεφυκίτιδα			σοβαρή απώλεια της όρασης ⁶	

MedDRA Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		εμβοές, ωταλγία				απώλεια ακοής ⁶
Καρδιακές διαταραχές		⁺ έμφραγμα μυοκαρδίου ^{5, 7} , αρρυθμία, ⁺ κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, ⁺ καρδιακή διαταραχή	⁺ ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας, ⁺ υπερκοιλιακή ή ταχυκαρδία, ⁺ κοιλιακή ταχυκαρδία, ⁺ στηθάγχη, ⁺ ισχαιμία μυοκαρδίου, βραδυκαρδία,	σοβαρές καρδιακές διαταραχές ^{5, 7}	καρδιακή ανεπάρκεια ^{5, 7}	
Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, υπόταση			αγγειίτιδα (κατά κύριο λόγο δερματική), λευκοκυτταρο- κλαστική αγγειίτιδα	
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου		βρογχόσπασμος ⁵ , αναπνευστική νόσος, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, αυξημένος βήχας, ρινίτιδα	άσθμα, αποφρακτική βρογχιολίτιδα , διαταραχή πνεύμονα, υποξία	διάμεση πνευμονοπά- θεια ⁸	αναπνευστική ανεπάρκεια ⁵	διήθηση πνεύμονα
Γαστρεντερικές διαταραχές	ναυτία	έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσφαγία, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ανορεξία, ερεθισμός του λαιμού	διόγκωση κοιλίας		γαστρεντερική διάτρηση ⁸	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα, ⁺ αλωπεκία	κνίδωση, εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις, ⁺ διαταραχή δέρματος			σοβαρές πομφολυγώδεις δερματικές αντιδράσεις, σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) ⁸	
Διαταραχές του μυοσκελετικού ύ συστήματος και του συνδετικού ιστού		υπερτονία, μυαλγία, αρθραλγία, οσφυαλγία, αυχεναλγία, άλγος				
Διαταραχές των νεφρών και των συροφύων οδών					νεφρική ανεπάρκεια ⁵	

MedDRA Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	πυρετός, φρίκια, εξασθένιση, κεφαλαλγία	πόνος από όγκο, εξάψεις, αίσθημα κακουχίας, σύνδρομο ψύχους, + κόπωση, + ρίγη, + πολυοργανική ανεπάρκεια ⁵	πόνος στο σημείο της έγχυσης			
Παρακλινικές εξετάσεις	μειωμένα επίπεδα IgG					
Για κάθε όρο, η συχνότητα βασίστηκε σε αντιδράσεις όλων των βαθμών (από ήπιες σε σοβαρές), εκτός των όρων που είναι σημειωμένοι με "+" όπου η συχνότητα βασίστηκε μόνο σε σοβαρές αντιδράσεις ($\geq$ Βαθμού 3 Κοινών Κριτηρίων Τοξικότητας του National Cancer Institute). Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις μελέτες ¹ συμπεριλαμβάνει επανεργοποίηση και πρωτογενείς λοιμώξεις. Η συχνότητα βασίζεται σε σχήμα R-FC σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ ² βλέπε επίσης παράγραφο λοίμωξη παρακάτω ³ παρατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία ⁴ βλέπε επίσης παράγραφο αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω ⁵ βλέπε επίσης παράγραφο αντιδράσεων σχετιζόμενων με έγχυση. Σπάνια αναφέρθηκαν περιστατικά με μοιραία κατάληξη ⁶ σημεία και συμπτώματα κρανιακής νευροπάθειας. Εκδηλώθηκαν σε διάφορες στιγμές σε διάστημα αρκετών μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με MabThera ⁷ παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενη καρδιακή πάθηση και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία και συσχετίστηκαν κυρίως με αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. ⁸ συμπεριλαμβάνει περιστατικά με μοιραία κατάληξη						

Οι παρακάτω όροι έχουν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, εντούτοις, αναφέρθηκαν σε παρόμοια ή μικρότερη επίπτωση στα σκέλη με MabThera συγκριτικά με τα σκέλη ελέγχου: αιματοτοξικότητα, ουδετεροπενική λοίμωξη, ουρολοίμωξη, διαταραχή αισθητικότητας, πυρεξία.

Σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αντίδραση σχετιζόμενη με έγχυση αναφέρθηκαν σε περισσότερους από 50 % των ασθενών σε κλινικές μελέτες και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, συνήθως εντός μίας έως δύο ωρών. Αυτά τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κυρίως πυρετό, φρίκια και ρίγη. Άλλα συμπτώματα συμπεριλάμβαναν έξαψη, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο, έμετο, ναυτία, κνίδωση/εξάνθημα, κόπωση, κεφαλαλγία, ερεθισμό του λαιμού, ρινίτιδα, κνησμό, άλγος, ταχυκαρδία, υπέρταση, υπόταση, δύσπνοια, δυσπεψία, εξασθένιση και χαρακτηριστικά συνδρόμου λύσεως του όγκου. Σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (όπως βρογχόσπασμος, υπόταση) εκδηλώθηκαν σε μέχρι 12 % των περιστατικών. Αναφέρθηκαν επιπλέον αντιδράσεις σε ορισμένες περιπτώσεις οι οποίες ήταν έμφραγμα μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία. Σε μικρότερες ή άγνωστες συχνότητες, οι ασθενείς εμφάνισαν επιδείνωση προϋπαρχουσών καρδιακών παθήσεων όπως στηθάγχη ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρές καρδιακές διαταραχές (καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή), πνευμονικό οίδημα, πολυοργανική ανεπάρκεια, σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών, νεφρική ανεπάρκεια και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η επίπτωση των συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την έγχυση μειώθηκε σημαντικά σε επακόλουθες εγχύσεις και είναι < 1% των ασθενών έως τον όγδοο κύκλο της θεραπείας με (που περιέχει) MabThera.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Το MabThera προκαλεί μείωση των Β κυττάρων στο 70 % έως 80 % των ασθενών, αλλά συσχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού μόνο σε μειοψηφία των ασθενών.

Υψηλότερη επίπτωση αναφέρθηκε για τοπικές λοιμώξεις Candida και Έρπητα Ζωστήρα σε τυχαιοποιημένες μελέτες που περιείχαν σκέλος MabThera. Αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις σε περίπου 4% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με MabThera. Συνολικά παρατηρήθηκαν υψηλότερες συχνότητες λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων βαθμού 3 ή 4 κατά τη διάρκεια θεραπείας συντήρησης έως 2 έτη όταν συγκρίθηκε με παρατήρηση. Δεν αναφέρθηκε αθροιστική τοξικότητα αναφορικά με λοιμώξεις σε περίοδο θεραπείας 2 ετών. Επιπλέον, στην αγωγή με MabThera αναφέρθηκαν άλλες σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις νέες, επιδεινωμένες, ή επανενεργοποιημένες, ορισμένες από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβε MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή ως μέρος μεταμόσχευσης αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων. Παραδείγματα αυτών των σοβαρών ιογενών λοιμώξεων είναι οι λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς έρπητα (κυτταρομεγαλοϊό, ιό έρπητα ζωστήρα και ιό απλού έρπητα), ιό JC (προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)), εντεροϊό (μηνιγγοεγκεφαλίτιδας) και ιό ηπατίτιδας C (βλ. παράγραφο 4.4.). Περιστατικά θανατηφόρου ΠΠΛ μετά την εξέλιξη της νόσου και την επαναληπτική αγωγή έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες. Περιστατικά επανενεργοποίησης ηπατίτιδας B, έχουν αναφερθεί η πλειοψηφία των οποίων ήταν σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera σε συνδυασμό με κυτταροτοξική θεραπεία. Σε ασθενείς σε υποτροπή/ανθεκτικούς σε ΧΛΛ, η επίπτωση της λοίμωξης από ηπατίτιδα B βαθμού 3/4 (επανενεργοποίηση και πρωτογενής λοίμωξη) ήταν 2% σε R-FC έναντι 0% σε FC. Η εξέλιξη του σαρκώματος Kaposi παρατηρήθηκε σε ασθενείς που εκτέθηκαν στο MabThera με προϋπάρχον σάρκωμα Kaposi. Αυτά τα περιστατικά εκδηλώθηκαν σε μη εγκεκριμένες ενδείξεις και οι πλειοψηφία των ασθενών ήταν θετικοί σε HIV.

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιματολογικές διαταραχές εκδηλώθηκαν σε κλινικές μελέτες με μονοθεραπεία 4 εβδομάδων MabThera σε μειοψηφία των ασθενών και ήταν συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες. Σοβαρή (3ου και 4ου βαθμού) ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 4,2 % των ασθενών, αναιμία αναφέρθηκε στο 1,1 % των ασθενών και θρομβοπενία αναφέρθηκε στο 1,7 % των ασθενών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με MabThera έως 2 έτη, αναφέρθηκαν λευκοπενία (5 % έναντι 2 %, βαθμού 3/4) και ουδετεροπενία (10 % έναντι 4 %, βαθμού 3/4) σε υψηλότερη επίπτωση συγκριτικά με την παρατήρηση. Η επίπτωση της θρομβοπενίας ήταν μικρή (<1 %, βαθμού 3/4) και δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των θεραπευτικών σκελών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε μελέτες με MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αναφέρθηκαν συνήθως βαθμού 3/4 λευκοπενία (R-CHOP 88 % έναντι CHOP 79 %, R-FC 23 % έναντι FC 12 %), ουδετεροπενία (R-CVP 24 % έναντι CVP 14 %, R-CHOP 97 % έναντι CHOP 88 %, R-FC 30 % έναντι FC 19 % σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ) πανκυτταροπενία (R-FC 3 % έναντι FC 1 % σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ) με υψηλές συχνότητες συγκριτικά με χημειοθεραπεία μόνο. Εντούτοις, η υψηλότερη επίπτωση ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera και χημειοθεραπεία δεν συσχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία μόνο και η ουδετεροπενία δεν επιμηκύνθηκε στην ομάδα του MabThera μαζί με χημειοθεραπεία. Μελέτες σε μη προθεραπευμένους και σε υποτροπή/ανθεκτικούς στη ΧΛΛ κατέδειξαν ότι σε ποσοστό έως 25% των ασθενών που έλαβαν R-FC η ουδετεροπενία επιμηκύνθηκε (γεγονός το οποίο ορίζεται ως ο αριθμός των ουδετεροφίλων που παραμένουν κάτω από $1 \times 10^9/L$ μεταξύ της Ημέρας 24 και 42 μετά την τελευταία δόση) ή εμφανίστηκε με καθυστερημένη έναρξη (γεγονός το οποίο ορίζεται ως ο αριθμός των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ αργότερα από 42 ημέρες μετά την τελευταία δόση σε ασθενείς που δεν είχαν προηγούμενη παρατεταμένη ουδετεροπενία ή που ανέκαμψαν πριν την Ημέρα 42) μετά τη θεραπεία με MabThera και FC. Δεν αναφέρθηκαν διαφορές στην επίπτωση της αναιμίας. Αναφέρθηκαν μερικές περιπτώσεις απώτερης ουδετεροπενίας οι οποίες εκδηλώθηκαν σε περισσότερο από τέσσερις εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση MabThera. Στη μελέτη πρώτης γραμμής για ΧΛΛ, οι ασθενείς σταδίου Binet C εμφάνισαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στο σκέλος R-FC συγκριτικά με το σκέλος FC (R-FC 83 % έναντι FC 71 %). Στη μελέτη της ΧΛΛ ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών, αναφέρθηκε θρομβοπενία βαθμού 3/4 στο 11 % των ασθενών στην ομάδα R-FC συγκριτικά με το 9 % των ασθενών στην ομάδα FC.

Σε μελέτες του MabThera σε ασθενείς με μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom, παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις στα επίπεδα ορού IgM μετά την έναρξη της θεραπείας, τα οποία μπορεί να συσχετίζονται με υπεργλοιοότητα και σχετικά συμπτώματα. Η παροδική αύξηση IgM συνήθως επέστρεφε τουλάχιστον σε επίπεδο έναρξης εντός 4 μηνών.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Καρδιαγγειακές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με μονοθεραπεία MabThera αναφέρθηκαν σε ποσοστό 18,8 % των ασθενών με τα συχνότερα αναφερθέντα συμβάματα που ήταν υπόταση και υπέρταση. Αναφέρθηκαν περιστατικά αρρυθμίας 3ου ή 4ου βαθμού (συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής και υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας) και στηθάγχης κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, η επίπτωση βαθμού 3 έως 4 καρδιακών διαταραχών ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με MabThera και της παρατήρησης. Καρδιακά συμβάματα αναφέρθηκαν ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σε < 1 % των ασθενών σε παρατήρηση και στο 3 % των ασθενών σε MabThera συμπεριλαμβανομένων των κολλικής μαρμαρυγής, έμφραγμα μυοκαρδίου, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, ισχαιμία μυοκαρδίου. Στις μελέτες όπου αξιολογήθηκε ο συνδυασμός του MabThera με χημειοθεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών 3ου και 4ου βαθμού, κατά κύριο λόγο υπερκοιλιακών αρρυθμιών όπως ταχυκαρδία και κολλικός πτερυγισμός/μαρμαρυγή, ήταν υψηλότερη στην ομάδα R-CHOP (14 ασθενείς, 6,9 %) συγκριτικά με την ομάδα CHOP (3 ασθενείς, 1,5 %). Όλες αυτές οι αρρυθμίες παρατηρήθηκαν είτε στα πλαίσια μίας έγχυσης MabThera ή συνδέονταν με προδιαθεσικούς παράγοντες όπως πυρετός, λοίμωξη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή προϋπάρχουσα αναπνευστική και καρδιαγγειακή νόσο. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά, μεταξύ των ομάδων R-CHOP και CHOP, στη συχνότητα εμφάνισης άλλων καρδιακών συμβαμάτων, 3ου και 4ου βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας, της μυοκαρδιακής νόσου και των εκδηλώσεων στεφανιαίας νόσου. Στη ΧΛΛ, η συνολική επίπτωση των καρδιακών διαταραχών βαθμού 3 ή 4 ήταν χαμηλή τόσο στη μελέτη πρώτης γραμμής (4 % R-FC, 3 % FC) όσο και στη μελέτη ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών (4 % R-FC, 4 % FC).

Αναπνευστικό σύστημα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας, ορισμένα με αποτέλεσμα θάνατο.

Νευρολογικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (φάση θεραπείας εφόδου, η οποία αποτελούνταν από R-CHOP για οχτώ κύκλους κατά μέγιστο), τέσσερις ασθενείς (2 %) στην ομάδα R-CHOP, παρουσιάζοντας στο σύνολό τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, εμφάνισαν θρομβοεμβολικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης άλλων θρομβοεμβολικών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Αντίθετα, τρεις ασθενείς (1,5 %) εμφάνισαν αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα στην ομάδα CHOP, τα οποία συνέβησαν όλα κατά την περίοδο παρακολούθησης. Στη ΧΛΛ, η συνολική επίπτωση διαταραχών του νευρικού συστήματος βαθμού 3 ή 4 ήταν χαμηλή τόσο στη μελέτη πρώτης γραμμής (4 % R-FC, 4 % FC) όσο και στη μελέτη ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών (3 % R-FC, 3 % FC).

Έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome/PRES) / συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome/RPLS). Τα σημεία και συμπτώματα συμπεριλάμβαναν οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις και αλλαγή της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση των PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είχαν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένης της υποκείμενης νόσου του/της ασθενούς, της υπέρτασης, της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και/ή της χημειοθεραπείας.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Γαστρεντερική διάτρηση που σε ορισμένες περιπτώσεις οδήγησε σε θάνατο έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera για τη θεραπεία του λεμφώματος μη-Hodgkin. Στην πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων, το MabThera χορηγήθηκε με χημειοθεραπεία.

Επίπεδα IgG

Στην κλινική μελέτη που αξιολογήθηκε η θεραπεία συντήρησης με MabThera σε ανθεκτικό/υποτροπή οξείας λέμφωμα, τα διάμεσα επίπεδα IgG βρίσκονταν κάτω του κατώτερου ορίου του φυσιολογικού (LLN) (< 7 g/L) μετά τη θεραπεία εφόδου σε αμφότερες τις ομάδες, παρατήρησης και

MabThera. Ακολούθως, το διάμεσο επίπεδο IgG αυξήθηκε πάνω από το LLN στην ομάδα παρατήρησης, παρέμεινε όμως σταθερό στην ομάδα του MabThera. Η αναλογία των ασθενών με επίπεδα IgG κάτω του LLN ήταν περίπου 60 % στην ομάδα του MabThera καθόλο το διάστημα θεραπείας των 2 ετών, ενώ μειώθηκε στην ομάδα παρατήρησης (36 % μετά από 2 έτη).

Έχει παρατηρηθεί μικρός αριθμός αυθόρμητων και βιβλιογραφικών περιστατικών υπογαμμασφαιριναιμίας σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρών που να απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης. Οι συνέπειες της μακροχρόνιας εξάλειψης των B κυττάρων σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι άγνωστες.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένα εκ των οποίων με θανατηφόρο έκβαση.

Υποπληθυσμοί ασθενών - μονοθεραπεία με MabThera

Ηλικιωμένοι (65 ετών και άνω):

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου όλων των βαθμών και των ανεπιθύμητων ενεργειών 3^{ου}/4^{ου} βαθμού ήταν παρόμοιες σε ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με νεότερους ασθενείς (κάτω των 65 ετών).

Ογκώδης νόσος

Υπήρξε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμών 3/4 στους ασθενείς με ογκώδη νόσο συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ογκώδη νόσο (25,6 % έναντι 15,4 %). Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών οποιουδήποτε βαθμού ήταν παρόμοια στις δύο αυτές ομάδες.

Επαναληπτική αγωγή

Κατά την επαναληπτική αγωγή με περαιτέρω κύκλους MabThera, το ποσοστό ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιο με το ποσοστό ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την αρχική τους έκθεση (οποιοδήποτε βαθμού και βαθμών 3/4 ανεπιθύμητες ενέργειες).

Υποπληθυσμοί ασθενών – θεραπεία συνδυασμού με MabThera

Ηλικιωμένοι (65 ετών και άνω):

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων βαθμού 3/ 4 του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος ήταν υψηλότερη σε ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με νεότερους ασθενείς (κάτω των 65 ετών), μη προθεραπευμένων ή σε υποτροπή /ανθεκτικών με ΧΛΛ.

Εμπειρία από το παιδιατρικό DLBCL/BL/BAL/BLL

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη Lymphome Malin B χημειοθεραπείας (LMB) με ή χωρίς MabThera διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 μηνών έως λιγότερο από 18 ετών) με μη προθεραπευμένο, προχωρημένου σταδίου με CD20 θετικό DLBCL/BL/BAL/BLL.

Συνολικά 309 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν MabThera και συμπεριλήφθηκαν στον πληθυσμό ανάλυσης ασφάλειας. Οι παιδιατρικοί ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της χημειοθεραπείας LMB με MabThera ή εντάχθηκαν στο τμήμα μεμονωμένου σκέλους της μελέτης, έλαβαν MabThera σε δόση 375mg/m² επιφάνειας σώματος και έλαβαν συνολικά έξι ενδοφλέβιες εγχύσεις MabThera (δύο κατά τη διάρκεια καθεμιάς από τις δύο θεραπείες εφόδου και μια κατά τη διάρκεια καθεμιάς από τις δύο θεραπείες εδραίωσης του σχήματος LMB).

Το προφίλ ασφάλειας του MabThera σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 μηνών έως λιγότερο από 18 ετών) με μη προθεραπευμένο, προχωρημένου σταδίου με θετικό CD20 DLBCL/BL/BAL/BLL ήταν γενικά συνεπές σε τύπο, φύση και σοβαρότητα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες ασθενείς με NHL και ΧΛΛ. Η προσθήκη του MabThera στη χημειοθεραπεία οδήγησε σε αυξημένο

κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων (συμπεριλαμβανομένης σήψης) σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μόνο.

Εμπειρία από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Σύνοψη προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του MabThera στη ρευματοειδή αρθρίτιδα βασίζεται σε δεδομένα ασθενών από κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του.

Το προφίλ ασφάλειας του MabThera σε ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) συνοψίζεται στις παρακάτω παραγράφους. Στις κλινικές δοκιμές περισσότεροι από 3.100 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον έναν κύκλο αγωγής και παρακολούθηθηκαν για περιόδους που κυμάνθηκαν από 6 μήνες μέχρι και για περισσότερο από 5 χρόνια. Περίπου 2.400 ασθενείς έλαβαν δύο ή περισσότερους κύκλους θεραπείας με περισσότερους από 1.000 να έχουν λάβει πάνω από 5 κύκλους. Οι πληροφορίες ασφάλειας που συλλέχθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του, αντικατοπτρίζουν το προφίλ των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μέσα από τις κλινικές δοκιμές του MabThera (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς έλαβαν 2 x1.000 mg MabThera σε μεσοδιάστημα δύο εβδομάδων, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (10-25 mg/εβδομάδα). Οι εγχύσεις του MabThera χορηγήθηκαν μετά την ενδοφλέβια έγχυση 100 mg μεθυλπρεδνιζολόνης, ενώ οι ασθενείς επίσης έλαβαν από στόματος αγωγή πρεδνιζολόνης για 15 ημέρες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 4. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($> 1/1.000$ έως $\leq 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν μόνο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία και για τις οποίες δεν ήταν δυνατό να εκτιμηθεί η συχνότητα, παρατίθενται στην κατηγορία «μη γνωστής συχνότητας», βλέπε υποσημειώσεις.

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίστηκαν με τη λήψη MabThera ήταν αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRRs). Η συνολική επίπτωση των IRRs σε κλινικές δοκιμές ήταν 23 % με την πρώτη έγχυση και μειώθηκε με τις επακόλουθες εγχύσεις. Οι σοβαρές IRRs ήταν μη συχνές (0,5 %) και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου. Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές του MabThera στην RA, έχουν αναφερθεί προϊόντα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΑ) (βλ. παράγραφο 4.4) και αντιδράσεις τύπου ορονοσίας κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Πίνακας 4 Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι έλαβαν MabThera

MedDRA Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	λοιμώξη ανώτερου αναπνευστικο ύ συστήματος, ουρολοιμώξη	βρογχίτιδα, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα, τριχοφυτία των ποδιών			προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφ αλοπάθεια, επανε- νεργοποίηση ηπατίτιδας B	σοβαρή ιογενής λοιμώξη ^{1,2} , εντεροϊκή μηνιγγοεγκε φαλίτιδα ²
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία ³		όψιμη ουδετεροπεν ία ⁴	αντίδραση ομοιάζουσα με ορονοσία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικ ού συστήματος	⁵ αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (υπέρταση, ναυτία, εξάνθημα, πυρεξία, κνησμός, κνίδωση, ερεθισμός του λαιμού, έξαψη, υπόταση, ρινίτιδα, ρίγη, ταχυκαρδία, κόπωση, πόνος στοματοφά- ρυγγα, οίδημα περιφερικό, ερύθημα)		⁵ αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (γενικευμένο οίδημα, βρογχόσπασμ ος, συριγμός, οίδημα του λάρυγγα, αγγειονευρωτι κό οίδημα, γενικευμένος κνησμός, αναφυλαξία, αναφυλακτοι δής αντίδραση)			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης						
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		υπερχοληστερολαι μία				
Ψυχιατρικές διαταραχές		κατάθλιψη, άγχος				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	παραισθησία, ημικρανία, ζάλη, ισχιαλγία				
Καρδιακές διαταραχές				στηθάγχη, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου	κολπικός περυγισμός	

MedDRA Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Γαστρεντερικές διαταραχές		δυσπεψία, διάρροια, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, εξέλκωση του στόματος, άλγος άνω κοιλίας				
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		αλωπεκία			τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell), σύνδρομο Stevens- Johnson ⁷	
Διαταραχές του μυοσκελετικού ύ συστήματος και του συνδετικού ιστού		αρθραλγία/ μυοσκελετικό άλγος, οστεοαρθρίτιδα, θυλακίτιδα				
Παρακλινικές εξετάσεις	μειωμένα επίπεδα IgM ⁶	μειωμένα επίπεδα IgG ⁶				
¹ Δείτε επίσης την παράγραφο Λοιμώξεις παρακάτω ² Παρατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία ³ Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας προέρχεται από εργαστηριακές τιμές που συλλέγονται στο πλαίσιο των συνηθισμένων εργαστηριακών εξετάσεων στις κλινικές μελέτες ⁴ Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας προέρχεται από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. ⁵ Αντιδράσεις που εκδηλώθηκαν μέσα σε 24 ώρες από την έγχυση. Βλέπε επίσης αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRR) παρακάτω. Οι αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση πιθανόν να εκδηλώνονται ως αποτέλεσμα υπερευαισθησίας και/ή του μηχανισμού δράσης. ⁶ Περιλαμβάνει τις παρατηρήσεις που συλλέγονται στο πλαίσιο της συνήθους παρακολούθησης του εργαστηρίου. ⁷ Περιλαμβάνει θανατηφόρα περιστατικά						

Πολλαπλοί κύκλοι αγωγής

Οι πολλαπλοί κύκλοι θεραπείας σχετίζονται με μία παρόμοια εικόνα ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκε μετά την πρώτη έκθεση. Το ποσοστό του συνόλου των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την πρώτη έκθεση στο MabThera ήταν υψηλότερο κατά τους πρώτους 6 μήνες και μειώθηκε στη συνέχεια. Αυτό αποδόθηκε κυρίως στις αντιδράσεις έγχυσης (IRRs) (πιο συχνές στον πρώτο κύκλο θεραπείας), επιδείνωση της PA και λοιμώξεις, οι οποίες ήταν πιο συχνές κατά τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση MabThera σε κλινικές μελέτες ήταν οι αντιδράσεις οι σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs) (ανατρέξτε στον Πίνακα 4). Μεταξύ των 3189 ασθενών που έλαβαν MabThera, 1135 (36 %) εκδήλωσαν τουλάχιστον μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (IRR) με 733/3189 (23%) των ασθενών να εκδηλώνει τουλάχιστον μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (IRR) μετά από την πρώτη έγχυση της αρχικής έκθεσής του στο MabThera. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) μειώθηκε με τις επόμενες εγχύσεις. Σε κλινικές δοκιμές λιγότεροι από 1% (17/3189) των ασθενών παρουσίασαν μία σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (IRR). Δεν παρατηρήθηκαν Βαθμού 4 κατά CTC αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs), ούτε και θάνατος εξαιτίας αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (IRRs) στις κλινικές δοκιμές. Το ποσοστό των Βαθμού 3 κατά CTC συμβαμάτων, καθώς και των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) που οδήγησαν σε

διακοπή της θεραπείας μειώθηκαν με τους κύκλους και ήταν σπάνιες μετά από τον 3^ο κύκλο. Η χορήγηση προληπτικής αγωγής με ενδοφλέβια γλυκοκορτικοειδή μείωσε σημαντικά τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Έχουν αναφερθεί σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) με θανατηφόρο έκβαση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Σε μία δοκιμή, η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την ασφάλεια της ταχύτερης έγχυσης MabThera σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι δεν εμφάνισαν σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) κατά τη διάρκεια ή σε διάστημα 24 ωρών από την πρώτη μελετηθείσα έγχυση επιτρεπόταν να λάβουν έγχυση διάρκειας 2 ωρών του MabThera. Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρής αντίδρασης κατά την έγχυση σε βιολογική θεραπεία για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα αποκλείστηκαν από την ένταξη στη μελέτη. Η επίπτωση, οι τύποι και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν σε συμφωνία με όσα είχαν παρατηρηθεί ιστορικά. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs).

Λοιμώξεις

Ο συνολικός ρυθμός εμφάνισης λοιμώξεων που αναφέρθηκαν από κλινικές δοκιμές ήταν περίπου 94 ανά 100 ασθενείς-έτη στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με MabThera. Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και αφορούσαν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και του ουροποιητικού. Η επίπτωση των λοιμώξεων, οι οποίες ήταν σοβαρές ή απαιτούσαν ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών ήταν περίπου 4 ανά 100 ασθενείς-έτη. Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων δεν παρουσίασε σημαντική αύξηση μετά από πολλαπλούς κύκλους MabThera. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, με παρόμοια συχνότητα εμφάνισης στις ομάδες του MabThera συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου.

Στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με rituximab.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά θανατηφόρας προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) κατόπιν χρήσης του MabThera για τη θεραπεία αυτοάνοσων νόσων. Αυτές συμπεριλαμβάνουν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και άλλες εκτός ενδείξεων αυτοάνοσες νόσους, συμπεριλαμβανομένου του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ) και της αγγειίτιδας.

Σε ασθενείς με μη-Hodgkin's λέμφωμα που λαμβάνουν MabThera σε συνδυασμό με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανενεργοποίησης ηπατίτιδας Β (βλέπε λέμφωμα μη-Hodgkin's). Η επανενεργοποίηση της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β έχει επίσης πολύ σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς με ΡΑ που λαμβάνουν MabThera (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές καρδιακές αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε ποσοστό 1,3 ανά 100 ασθενείς-έτη σε ασθενείς που έλαβαν MabThera συγκριτικά με 1,3 ανά 100 ασθενείς-έτη σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα ποσοστά των ασθενών με καρδιακές αντιδράσεις (όλες ή σοβαρές) δεν αυξήθηκαν με τους πολλαπλούς κύκλους θεραπείας.

Νευρολογικά συμβάματα

Έχουν αναφερθεί συμβάματα συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome/PRES) / συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome/RPLS). Τα σημεία και συμπτώματα συμπεριλάμβαναν οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις και αλλαγή της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση των PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είχαν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένης της υποκείμενης νόσου του/της ασθενούς, της υπέρτασης, της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και/ή της χημειοθεραπείας.

Ουδετεροπενία

Περιστατικά ουδετεροπενίας παρατηρήθηκαν κατά τη θεραπεία με MabThera, η πλειοψηφία των οποίων ήταν παροδικά και ήπια ή μέτρια σε βαρύτητα. Η ουδετεροπενία μπορεί να συμβεί αρκετούς μήνες μετά τη χορήγηση του MabThera (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο περιόδους των κλινικών μελετών, 0,94% (13/1382) των ασθενών που έλαβαν MabThera και 0,27% (2/731) των ασθενών με εικονικό φάρμακο εμφάνισαν σοβαρή ουδετεροπενία.

Ουδετεροπενικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένων αυτών με όψιμη, βαριά, εμμένουσα ουδετεροπενία, έχουν σπάνια αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, μερικά από τα οποία είχαν συσχετισθεί με θανατηφόρες λοιμώξεις.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένα εκ των οποίων με θανατηφόρο έκβαση.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Υπογαμμασφαιριναιμία (IgG ή IgM κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με MabThera. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των συνολικών λοιμώξεων ή σοβαρών λοιμώξεων μετά την ανάπτυξη της χαμηλής IgG ή IgM (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχει παρατηρηθεί μικρός αριθμός αυθόρμητων και βιβλιογραφικών περιστατικών υπογαμμασφαιριναιμίας σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρών που να απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης. Οι συνέπειες της μακροχρόνιας εξάλειψης των B κυττάρων σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι άγνωστες.

Εμπειρία από την κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) και τη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA)

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του MabThera σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με GPA/MPA βασίζεται σε δεδομένα από ασθενείς από 3 κλινικές δοκιμές και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία.

Επαγωγή της ύφεσης σε ενήλικες (GPA/MPA Μελέτη 1)

Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, 99 ενήλικες ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για επαγωγή της ύφεσης στη GPA και την MPA με MabThera (375 mg/m² μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες) και γλυκοκορτικοειδή (βλέπε παράγραφο 5.1).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την GPA/MPA Μελέτη 1 που παρατίθενται στον Πίνακα 5 με κατηγοριοποίηση συχνότητας «συχνές» ή «πολύ συχνές» ήταν όλες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με συχνότητα εμφάνισης $\geq 5\%$ στην ομάδα του MabThera και σε μεγαλύτερη συχνότητα από την ομάδα σύγκρισης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν μόνο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία και για τις οποίες δεν ήταν δυνατό να εκτιμηθεί η συχνότητα, παρατίθενται στην κατηγορία «μη γνωστές», βλέπε υποσημειώσεις.

Πίνακας 5 Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους 6 μήνες, σε ποσοστό $\geq 5\%$ των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν MabThera στη Μελέτη 1 της GPA/MPA (Rituximab n=99), σε μεγαλύτερη συχνότητα από την ομάδα σύγκρισης, ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία

MedDRA Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		ουρολοίμωξη, βρογχίτιδα, έρπης ζωστήρας, ρινοφαρυγγίτιδα	σοβαρή ιογενής λοίμωξη ^{1,2} , Εντεροϊική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ¹
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		θρομβοπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών	
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		υπερκαλιαιμία	
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη, τρόμος		
Αγγειακές διαταραχές	υπέρταση	έξαγη	
Αναπνευστικές και θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	βήχας, δύσπνοια, επίσταξη	ρινική συμφόρηση	
Γαστρεντερικές διαταραχές	διάρροια	δυσπεψία, δυσκοιλιότητα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		ακμή	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυϊκοί σπασμοί, αρθραλγία, οσφυαλγία	μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετικός πόνος, πόνος στα άκρα	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	περιφερικό οίδημα		
Παρακλινικές εξετάσεις		μειωμένη αιμοσφαιρίνη	

¹Παρατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία.
²Δείτε επίσης την παράγραφο Λοιμώξεις παρακάτω.

Θεραπεία συντήρησης σε ενήλικες (GPA/MPA Μελέτη 2)

Στη Μελέτη 2 της GPA/MPA, συνολικά 57 ενήλικες ασθενείς με σοβαρή, ενεργό GPA και MPA έλαβαν θεραπεία με MabThera για συντήρηση της ύφεσης (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πίνακας 6 Ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) που παρατηρήθηκαν σε ποσοστό $\geq 5\%$ των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν MabThera στη Μελέτη 2 της GPA/MPA (Rituximab n=57, σε μεγαλύτερη συχνότητα από την ομάδα σύγκρισης), ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία.

MedDRA Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	βρογχίτιδα	ρινίτιδα	σοβαρή ιογενής λοίμωξη ^{1,2} , εντεροϊκή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ¹
Αναπνευστικές και θωρακικές διαταραχές		δύσπνοια	
Γαστρεντερικές διαταραχές		διάρροια	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		πυρεξία, γριπώδης συνδρομή, περιφερικό οίδημα	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ³		

¹ Παρατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία.

² Δείτε επίσης την παράγραφο λοιμώξεις παρακάτω.

³ Λεπτομέρειες για τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρέχονται στην ενότητα της περιγραφής επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν συνεπές με το καλά τεκμηριωμένο προφίλ ασφαλείας του MabThera στις εγκεκριμένες αυτοάνοσες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων των GPA και MPA. Συνολικά, 4% των ασθενών στο σκέλος του MabThera εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στο σκέλος του MabThera ήταν ήπιες ή μέτριες έντασης. Κανένας ασθενής στο σκέλος του MabThera δεν είχε θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάματα που θεωρήθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και λοιμώξεις.

Μακροχρόνια παρακολούθηση (Μελέτη 3 της GPA/MPA)

Σε μια μακροχρόνια μελέτη παρατήρησης της ασφάλειας, 97 ασθενείς με GPA/MPA έλαβαν θεραπεία με MabThera (μέση τιμή 8 εγχύσεις [εύρος 1-28]) για διάστημα έως 4 έτη, σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική και την κρίση του γιατρού τους. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν συνεπές με το καλά τεκμηριωμένο προφίλ ασφαλείας του MabThera στη PA και GPA/MPA και δεν αναφέρθηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια ανοιχτής επισημάνσης, μονού σκέλους μελέτη διεξήχθη σε 25 παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή, ενεργό GPA ή MPA. Η συνολική περίοδος της μελέτης περιελάμβανε μία φάση επαγωγής ύφεσης 6 μηνών με ελάχιστη παρακολούθηση 18 μηνών, έως 4,5 ετών συνολικά. Κατά τη διάρκεια της φάσης παρακολούθησης, το MabThera χορηγήθηκε κατά τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή (17 από τους 25 ασθενείς έλαβαν επιπλέον θεραπεία με MabThera). Η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία επιτράπηκε (βλ. Παράγραφο 5.1).

Ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν τα ανεπιθύμητα συμβάντα που εκδηλώθηκαν με συχνότητα $\geq 10\%$. Αυτά περιελάμβαναν: λοιμώξεις (17 ασθενείς [68%] στη φάση επαγωγής ύφεσης, 23 ασθενείς [92%] στη συνολική περίοδο της μελέτης), IRRs (15 ασθενείς [60%] στη φάση επαγωγής ύφεσης, 17 ασθενείς [68%] στη διάρκεια της συνολικής μελέτης) και ναυτία (4 ασθενείς [16%] στη φάση επαγωγής ύφεσης, 5 ασθενείς [20%] στη συνολική περίοδο της μελέτης).

Κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου της μελέτης, το προφίλ ασφάλειας του MabThera ήταν συνεπές με αυτό που αναφέρθηκε κατά τη φάση επαγωγής ύφεσης.

Το προφίλ ασφάλειας του MabThera σε παιδιατρικούς ασθενείς με GPA ή MPA ήταν συνεπές ως προς τον τύπο, τη φύση και τη σοβαρότητα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες ασθενείς στις εγκεκριμένες αυτοάνοσες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων των GPA ή MPA των ενήλικων.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA (μελέτη για την επαγωγή της ύφεσης σε ενήλικες) σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) ορίστηκαν ως οποιοδήποτε ανεπιθύμητο συμβάν εμφανίζεται εντός 24 ωρών από την έγχυση και θεωρείται, από τους ερευνητές, σχετιζόμενο με την έγχυση στον πληθυσμό ασφαλείας. Από τους 99 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MabThera, 12 (12%) παρουσίασαν τουλάχιστον μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (IRR). Όλες οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) ήταν Βαθμού 1 ή 2 κατά CTC. Οι πιο συχνές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) περιελάμβαναν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, έξαψη, ερεθισμό του φάρυγγα, και τρόμο. Το MabThera χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ενδοφλέβια γλυκοκορτικοειδή, τα οποία μπορούν να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης και τη σοβαρότητα αυτών των συμβάντων.

Στη Μελέτη 2 της GPA/MPA (μελέτη για τη συντήρηση σε ενήλικες), 7/57 (12%) ασθενείς στο σκέλος του MabThera παρουσίασαν τουλάχιστον μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση. Η συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν υψηλότερη κατά τη διάρκεια ή μετά την πρώτη έγχυση (9%) και μειώθηκε με τις επακόλουθες εγχύσεις (<4%). Όλα τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν ήπια ή μέτρια και τα περισσότερα από αυτά αναφέρθηκαν από τις Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου και τις Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, των Κατηγοριών/Οργανικών Συστημάτων (SOC).

Στην κλινική δοκιμή σε παιδιατρικούς ασθενείς με GPA ή MPA, οι αναφερθείσες IRRs παρατηρήθηκαν κυρίως με την πρώτη έγχυση (8 ασθενείς [32%]) και στη συνέχεια μειώθηκαν στο χρόνο με τον αριθμό των εγχύσεων MabThera (20% με τη δεύτερη έγχυση, 12% με την τρίτη έγχυση και 8% με την τέταρτη έγχυση). Τα πιο συχνά συμπτώματα IRR που αναφέρθηκαν, κατά τη φάση επαγωγής ύφεσης ήταν: η κεφαλαλγία, το εξάνθημα, η ρινόρροια και η πυρεξία (8%, για κάθε σύμπτωμα). Τα παρατηρούμενα συμπτώματα των IRRs ήταν παρόμοια με αυτά που είναι γνωστά στους ενήλικες ασθενείς με GPA ή MPA που έλαβαν θεραπεία με MabThera. Η πλειοψηφία των IRRs ήταν Βαθμού 1 και Βαθμού 2, υπήρχαν δύο μη σοβαρές IRRs Βαθμού 3 και δεν αναφέρθηκαν IRRs Βαθμού 4 ή 5. Μία σοβαρή IRR Βαθμού 2 (γενικευμένο οίδημα που επιλύθηκε με θεραπεία) αναφέρθηκε σε έναν ασθενή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Λοιμώξεις

Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων ήταν περίπου 237 ανά 100 ασθενείς-έτη (95% ΔΕ 197 - 285) στο 6-μηνών πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και αποτελούνταν κυρίως από λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, έρπη ζωστήρα και λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν περίπου 25 ανά 100 ασθενείς-έτη. Η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη στην ομάδα του MabThera ήταν η πνευμονία σε συχνότητα 4%.

Στη Μελέτη 2 της GPA/MPA, 30/57 (53%) ασθενείς στο σκέλος του MabThera παρουσίασαν λοιμώξεις. Η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων, οποιουδήποτε βαθμού, ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών. Οι λοιμώξεις ήταν κατά κύριο λόγο ήπιες έως μέτριες. Οι πιο συχνές λοιμώξεις στο σκέλος του MabThera περιελάμβαναν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, γαστρεντερίτιδα, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και έρπητα ζωστήρα. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια και στα δύο σκέλη (περίπου 12%). Η συχνότερα αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη στην ομάδα του MabThera ήταν ήπια ή μέτρια βρογχίτιδα.

Στην κλινική δοκιμή στους παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή, ενεργό GPA και MPA, 91% των αναφερθέντων λοιμώξεων ήταν μη σοβαρές και το 90% ήταν ήπιες έως μέτριες.

Οι πιο συχνές λοιμώξεις στη συνολική φάση ήταν: οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (URTIs) (48%), η γρίπη (24%), η επιπεφυκίτιδα (20%), η ρινοφαρυγγίτιδα (20%), οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (16%), η ιγμορίτιδα (16%), ιογενείς URTIs (16%), λοίμωξη του αυτιού (12%), γαστρεντερίτιδα (12%), φαρυγγίτιδα (12%), λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (12%). Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις σε 7 ασθενείς (28%) και συμπεριελάμβαναν: τη γρίπη (2 ασθενείς [8%]) και τη λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (2 ασθενείς [8%]) ως τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα.

Στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις σε ασθενείς με GPA/MPA που έλαβαν θεραπεία με rituximab.

Κακοήθειες

Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, η συχνότητα εμφάνισης κακοήθειας σε ασθενείς που έλαβαν MabThera σε κλινική μελέτη στην GPA και την MPA ήταν 2,00 ανά 100 ασθενείς-έτη με κοινή ημερομηνία λήξης στη δοκιμή (η οποία ήταν ο τελευταίος ασθενής να έχει ολοκληρώσει την περίοδο παρακολούθησης). Βάσει τυποποιημένων αναλογιών συχνότητας, η συχνότητα εμφάνισης των κακοηθειών φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτή που αναφέρθηκε προηγουμένως σε ασθενείς με σχετιζόμενη ANCA αγγειίτιδα.

Στην παιδιατρική κλινική δοκιμή, δεν αναφέρθηκαν κακοήθειες σε περίοδο παρακολούθησης έως 54 μήνες.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, καρδιακά συμβάματα εμφανίστηκαν σε ποσοστό περίπου 273 ανά 100 ασθενείς-έτη (95% ΔΕ 149-470), κατά το 6-μηνών πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Η συχνότητα των σοβαρών καρδιακών συμβαμάτων ήταν 2,1 ανά 100 ασθενείς-έτη (95% ΔΕ 3 -15). Τα συχνότερα αναφερόμενα περιστατικά ήταν ταχυκαρδία (4%) και κολπική μαρμαρυγή (3%) (βλ. παράγραφο 4.4).

Νευρολογικά συμβάματα

Έχουν αναφερθεί συμβάματα συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome/PRES)/συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome/RPLS) σε αυτοάνοσα νοσήματα. Τα σημεία και συμπτώματα συμπεριλάμβαναν οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις και αλλαγή της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση των PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είχαν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένης της υποκείμενης νόσου του/της ασθενούς, της υπέρτασης, της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και/ή της χημειοθεραπείας.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Ένας μικρός αριθμός περιστατικών επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, ορισμένες φορές με θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ασθενείς με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα που λάμβαναν MabThera μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Υπογαμμασφαιριναιμία

Υπογαμμασφαιριναιμία (IgA, IgG ή IgM κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο) έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με GPA και MPA που έλαβαν θεραπεία με MabThera.

Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, στους 6 μήνες, στην ομάδα του MabThera, 27%, 58% και 51% των ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα ανοσοσφαιρίνης στην αρχή της θεραπείας, είχαν χαμηλά επίπεδα IgA, IgG και IgM, αντίστοιχα σε σύγκριση με το 25%, 50% και 46% στην ομάδα της κυκλοφωσφαμίδης. Το ποσοστό των συνολικών λοιμώξεων και των σοβαρών λοιμώξεων δεν αυξήθηκε μετά την εκδήλωση χαμηλών επιπέδων IgA, IgG ή IgM.

Στη Μελέτη 2 της GPA/MPA, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας ή μειώσεις στα επίπεδα ολικής ανοσοσφαιρίνης, IgG, IgM ή IgA καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής.

Στην παιδιατρική κλινική δοκιμή, κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου μελέτης, 3/25 (12%) ασθενείς ανέφεραν ένα συμβάν υπογαμμασφαιριναιμίας, 18 ασθενείς (72%) είχαν παρατεταμένα (οριζόμενα ως επίπεδα Ig κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο για τουλάχιστον 4 μήνες) χαμηλά επίπεδα IgG (εκ των οποίων 15 ασθενείς είχαν επίσης παρατεταμένα χαμηλή IgM). Τρεις ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IV-Ig). Βάσει των περιορισμένων δεδομένων δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με το αν παρατεταμένα χαμηλά IgG και IgM οδήγησαν σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συνέπειες της μακροχρόνιας εξάλειψης των B κυττάρων σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι άγνωστες.

Ουδετεροπενία

Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, το 24% των ασθενών στην ομάδα του MabThera (εφάπαξ κύκλου) και το 23% των ασθενών στην ομάδα της κυκλοφωσφαμίδης εμφάνισαν ουδετεροπενία βαθμού 3 κατά CTC ή μεγαλύτερου. Η ουδετεροπενία δεν σχετίστηκε με μία παρατηρούμενη αύξηση σοβαρής λοίμωξης στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera.

Στη Μελέτη 2 της GPA/MPA, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας όλων των βαθμών ήταν 0% για τους ασθενείς που έλαβαν MabThera έναντι 5% για τους ασθενείς που έλαβαν αζαθειοπρίνη.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένα εκ των οποίων με θανατηφόρο έκβαση.

Εμπειρία από την κοινή πέμφιγα

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του MabThera στην κοινή πέμφιγα βασίζεται σε δεδομένα από ασθενείς από 2 κλινικές δοκιμές και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία.

Σύνοψη προφίλ ασφάλειας στη Μελέτη 1 της PV (Μελέτη ML22196) και Μελέτη 2 της PV (Μελέτη WA29330)

Το προφίλ ασφαλείας του MabThera σε συνδυασμό με βραχείας διάρκειας, χαμηλή δόση γλυκοκορτικοειδών στη θεραπεία ασθενών με κοινή πέμφιγα μελετήθηκε σε μια Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη που περιελάμβανε 38 ασθενείς με κοινή πέμφιγα (PV), τυχαιοποιημένους στην ομάδα του Mabthera (Μελέτη 1 της PV). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του Mabthera έλαβαν μια αρχική δόση 1000mg ενδοφλεβίως την Ημέρα 1 της Μελέτης και μια δεύτερη 1000 mg ενδοφλεβίως την Ημέρα 15 της Μελέτης. Δόσεις συντήρησης 500 mg ενδοφλεβίως χορηγήθηκαν τους μήνες 12 και 18. Οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν 1000mg ενδοφλεβίως τη στιγμή της υποτροπής (βλέπε παράγραφο 5.1).

Στη Μελέτη 2 της PV, μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, με ενεργό συγκριτικό παράγοντα, πολυκεντρική μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του MabThera σε σύγκριση με τη μυκοφαινόλη μοφετίλ (MMF) σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή PV που απαιτούν από του στόματος κορτικοστεροειδή, 67 ασθενείς με PV έλαβαν θεραπεία με MabThera (αρχικά 1000 mg IV την Ημέρα 1 της Μελέτης και μια δεύτερη δόση 1000 mg IV την Ημέρα 15 της Μελέτης, που επαναλήφθηκαν τις Εβδομάδες 24 και 26) για διάστημα έως 52 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το προφίλ ασφαλείας του MabThera στην PV ήταν συνεπές με το καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας στις άλλες εγκεκριμένες αυτοάνοσες ενδείξεις.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα για τις Μελέτες 1 και 2 της PV ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις Μελέτες 1 και 2 για την PV με κατηγοριοποίηση συχνότητας «συχνές» ή «πολύ συχνές» παρατίθενται στον Πίνακα 7. Στη Μελέτη 1 της PV, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ορίστηκαν ως τα ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρήθηκαν με συχνότητα εμφάνισης $\geq 5\%$ στους ασθενείς με PV που έλαβαν MabThera, με $\geq 2\%$ απόλυτη διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης μεταξύ της ομάδας που έλαβε MabThera και της ομάδας που έλαβε την καθιερωμένη δόση πρεδνιζόνης έως το Μήνα 24. Κανένας ασθενής δεν αποσύρθηκε λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών στη Μελέτη 1. Στη Μελέτη 2 της PV, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ορίστηκαν ως τα ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρήθηκαν σε $\geq 5\%$ των ασθενών με PV που έλαβαν MabThera και αξιολογήθηκαν ως σχετιζόμενα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν μόνο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία και για τις οποίες δεν ήταν δυνατό να εκτιμηθεί η συχνότητα, παρατίθενται στην παρατίθενται στην κατηγορία «μη γνωστές», βλέπε υποσημειώσεις.

Πίνακας 7 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με κοινή πέμφιγα που έλαβαν MabThera, από τη Μελέτη 1 της PV (έως το Μήνα 24) και από τη Μελέτη 2 της PV (έως την Εβδομάδα 52), ή κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία.

MedDRA Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	λοιμώξη από ιό έρπητα έρπης ζωστήρας στοματικός έρπης επιπεφυκίτιδα ρινοφαρυγγίτιδα καντιντίαση του στόματος ουρολοιμώξη	σοβαρή ιογενής λοίμωξη ^{1,2} εντεροϊκή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ¹
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		θήλωμα του δέρματος	
Ψυχιατρικές διαταραχές	εμμένουσα καταθλιπτική διαταραχή	μείζων κατάθλιψη ευερεθιστότητα	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	ζάλη	
Καρδιακές διαταραχές		ταχυκαρδία	
Γαστρεντερικές διαταραχές		άλγος άνω κοιλίας	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	αλωπεκία	κνησμός κνίδωση διαταραχή δέρματος	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και οστικές διαταραχές		μυοσκελετικός πόνος αρθραλγία οσφυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		κόπωση εξασθένιση πυρεξία	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ³		

¹ Παρατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία.

² Δείτε επίσης την παράγραφο λοιμώξεις παρακάτω.

³ Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις για την Μελέτη 1 της PV, περιελάμβαναν τα συμπτώματα που συλλέχθηκαν κατά την επόμενη προγραμματισμένη επίσκεψη μετά από κάθε έγχυση και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν κατά την ημέρα ή μια ημέρα μετά την έγχυση. Τα πιο συχνά, σχετιζόμενα με την έγχυση, συμπτώματα αντίδρασης/ Προτιμώμενοι όροι για τη Μελέτη 1 της PV περιλάμβαναν κεφαλαλγίες, ρίγη, υψηλή αρτηριακή πίεση, ναυτία, εξασθένιση και άλγος.

Τα πιο συχνά σχετιζόμενα με την έγχυση συμπτώματα αντίδρασης/Προτιμώμενοι όροι για τη Μελέτη 2 της PV ήταν η δύσπνοια, το ερύθημα, η υπεριδρωσία, η έξαψη, η υπόταση/η χαμηλή αρτηριακή πίεση και το εξάνθημα/κνησμώδες εξάνθημα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στη Μελέτη 1 της PV, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ήταν συχνές (58%). Σχεδόν όλες οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ήταν ήπιες έως μέτριες. Το ποσοστό των ασθενών που εκδήλωσαν αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση ήταν 29% (11 ασθενείς), 40% (15 ασθενείς), 13% (5 ασθενείς) και 10% (4 ασθενείς) μετά την πρώτη, δεύτερη, τρίτη και τέταρτη έγχυση, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν αποσύρθηκε από τη θεραπεία εξαιτίας των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. Τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων ήταν παρόμοια σε είδος και σοβαρότητα με εκείνα που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με RA και GPA/MPA.

Στη Μελέτη 2 της PV, οι IRRs εμφανίστηκαν κυρίως στην πρώτη έγχυση και η συχνότητα των IRRs μειώθηκε με επακόλουθες εγχύσεις: 17,9%, 4,5%, 3% και 3% των ασθενών εμφάνισαν IRRs στην πρώτη, δεύτερη, τρίτη και τέταρτη έγχυση αντίστοιχα. Σε 11/15 ασθενείς που εμφάνισαν τουλάχιστον μία IRR, οι IRRs ήταν Βαθμού 1 ή 2. Σε 4/15 ασθενείς αναφέρθηκαν IRRs Βαθμού ≥ 3 και οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με MabThera: τρεις από τους τέσσερις ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές (απειλητικές για τη ζωή) IRRs. Σοβαρές IRRs εμφανίστηκαν κατά την πρώτη (2 ασθενείς) ή τη δεύτερη (1 ασθενής) έγχυση και επιλύθηκαν με συμπτωματική θεραπεία.

Λοιμώξεις

Στη Μελέτη 1 της PV, 14 ασθενείς (37%) στην ομάδα του MabThera εμφάνισαν λοιμώξεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία σε σύγκριση με 15 ασθενείς (42%) στην ομάδα της καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης. Οι πιο συχνές λοιμώξεις στην ομάδα του MabThera ήταν λοιμώξεις απλού έρπητα και ζωστήρα, η βρογχίτιδα, η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, η μυκητιασική λοίμωξη και η επιπεφυκίτιδα. Τρεις ασθενείς (8%) στην ομάδα του MabThera εμφάνισαν συνολικά 5 σοβαρές λοιμώξεις (πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*, λοίμωξη θρόμβωση, λοίμωξη μεσοσπονδυλίου δίσκου, πνευμονική λοίμωξη, σήψη από σταφυλόκοκκο) και ένας ασθενής (3%) στην ομάδα της καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης εμφάνισε σοβαρή λοίμωξη (πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*).

Στη μελέτη 2 της PV, 42 ασθενείς (62,7%) στο σκέλος του MabThera παρουσίασαν λοιμώξεις. Οι πιο συχνές λοιμώξεις στην ομάδα του MabThera ήταν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, στοματική καντιντίαση και λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Έξι ασθενείς (9%) στο σκέλος του MabThera παρουσίασαν σοβαρές λοιμώξεις.

Στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις σε ασθενείς με PV που έλαβαν θεραπεία με rituximab.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Στη μελέτη 2 της PV, στο σκέλος του MabThera παρατηρήθηκαν πολύ συχνά μετά τη έγχυση παροδικές μειώσεις στον αριθμό των λεμφοκυττάρων, που προκλήθηκαν από μειώσεις στους πληθυσμούς των περιφερικών T-κυττάρων, καθώς και παροδική μείωση του επιπέδου του φωσφόρου. Αυτά θεωρήθηκε ότι προκλήθηκαν από την προληπτική IV έγχυση μεθυλπρεδνιζολόνης.

Στη Μελέτη 2 της PV, χαμηλά επίπεδα IgG παρατηρήθηκαν συχνά και χαμηλά επίπεδα IgM παρατηρήθηκαν πολύ συχνά· ωστόσο, δεν υπήρξε ένδειξη αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων μετά την εκδήλωση χαμηλών IgG ή IgM.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Από τις κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους διατίθεται περιορισμένη εμπειρία με δόσεις μεγαλύτερες από την εγκεκριμένη δόση του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera. Η υψηλότερη ενδοφλέβια δόση του MabThera, η οποία έχει μελετηθεί έως σήμερα σε ανθρώπους είναι 5.000 mg (2.250 mg/m²), τα οποία μελετήθηκαν σε μία μελέτη κλιμάκωσης της δόσης σε ασθενείς με ΧΛΛ. Δεν εντοπίστηκαν επιπρόσθετα θέματα ασφάλειας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόπτουν αμέσως την έγχυση και να παρακολουθούνται στενά.

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος πέντε περιστατικά υπερδοσολογίας με MabThera έχουν αναφερθεί. Για τα τρία περιστατικά δεν αναφέρθηκε ανεπιθύμητη αντίδραση. Οι δύο ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν συμπτώματα ομοιάζουσα της γρίπης με δόση 1,8 g rituximab και θανατηφόρα αναπνευστική ανεπάρκεια με δόση 2 g rituximab.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, και συζεύξεις αντισωμάτων-φαρμάκων, κωδικός ATC: L01FA01

Μηχανισμός δράσης

Το rituximab συνδέεται ειδικά με το διαμεμβρανικό αντιγόνο, CD20, μία μη-γλυκοζυλιωμένη φωσφοπρωτεΐνη, που εντοπίζεται στα προ-B και ώριμα B λεμφοκύτταρα. Το αντιγόνο εκφράζεται σε ποσοστό > 95 % επί του συνόλου των μη-Hodgkin λεμφωμάτων B κυτταρικής σειράς (NHLs).

Το CD20 ανευρίσκεται τόσο στα φυσιολογικά όσο και στα κακοήγη B λεμφοκύτταρα, όχι όμως και στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, τα προ-B κύτταρα, τα φυσιολογικά πλασματοκύτταρα ή άλλους φυσιολογικούς ιστούς. Αυτό το αντιγόνο δεν ενδοκυττώνεται μετά τη σύνδεση με το αντίσωμα και δεν αποπίπτει από την κυτταρική επιφάνεια. Το CD20 δεν κυκλοφορεί στο πλάσμα ως ελεύθερο αντιγόνο και έτσι, δεν ανταγωνίζεται για τη σύνδεση με το αντίσωμα.

Το τμήμα Fab του rituximab συνδέεται με το αντιγόνο CD20 των B λεμφοκυττάρων και το τμήμα Fc μπορεί να επιστρατεύσει ανοσολογικούς δραστικούς μηχανισμούς με σκοπό τη διαμεσολάβηση στη λύση των B λεμφοκυττάρων. Πιθανοί μηχανισμοί της διαμεσολαβούμενης κυτταρικής λύσεως περιλαμβάνουν κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα (CDC) που προκύπτει από τη σύνδεση C1q, και κυτταροτοξικότητα μέσω κυτταρικής ανοσίας εξαρτώμενης από το αντίσωμα (ADCC) που προκαλείται από έναν ή περισσότερους από τους Fcγ υποδοχείς της επιφάνειας των κοκκιοκυττάρων, μακροφάγων και NK κυττάρων. Έχει επίσης καταδειχθεί ότι η σύνδεση του rituximab στο CD20 αντιγόνο των B λεμφοκυττάρων προκαλεί κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο αριθμός των περιφερικών B λεμφοκυττάρων μειώθηκε κάτω του φυσιολογικού μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης της πρώτης δόσης MabThera. Σε ασθενείς υπό θεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες, η ανάκτηση των B κυττάρων άρχισε μέσα σε 6 μήνες από την αγωγή και γενικά επέστρεψε στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, αν και σε ορισμένους ασθενείς αυτό μπορεί να διαρκέσει περισσότερο (μέχρι ενός διάμεσου χρόνου ανάκτησης 23 μηνών μετά τη θεραπεία εφόδου). Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρατηρήθηκε άμεση μείωση των B κυττάρων στο περιφερικό αίμα μετά από δύο εγχύσεις MabThera 1000 mg μεταξύ των οποίων μεσολάβησε διάστημα 14 ημερών. Ο αριθμός των περιφερικών B κυττάρων αρχίζει να ανξάνει από την Εβδομάδα 24 και ένδειξη ανάκαμψης παρατηρείται στην πλειοψηφία των ασθενών μέχρι την 40^η Εβδομάδα, όταν το MabThera χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία

ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Μικρό ποσοστό ασθενών εμφάνισε παρατεταμένη μείωση του αριθμού των Β κυττάρων στο περιφερικό αίμα, η οποία διήρκεσε 2 ή περισσότερα χρόνια μετά από την τελευταία δόση του MabThera. Στους ασθενείς με GPA ή MPA, ο αριθμός των Β κυττάρων στο περιφερικό αίμα μειώθηκε σε <10 κύτταρα/μL μετά από δύο εβδομαδιαίες εγχύσεις rituximab 375 mg/m², και παρέμεινε σε αυτό το επίπεδο στους περισσότερους ασθενείς έως το χρονικό σημείο των 6 μηνών. Η πλειοψηφία των ασθενών (81%) παρουσίασε ενδείξεις ανάκτησης των Β κυττάρων, με μέτρηση >10 κύτταρα/μL έως τον Μήνα 12, και αυξήθηκε στο 87% των ασθενών μέχρι τον Μήνα 18.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Οζώδες λέμφωμα

Μονοθεραπεία

Αρχική αγωγή, εβδομαδιαίως για 4 δόσεις
Στην κύρια δοκιμή, 166 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία χαμηλής κακοήθειας ή οζώδες NHL Β κυτταρικής σειράς έλαβαν 375 mg/m² MabThera ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά την εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (overall response rate, ORR) ανήλθε, στον πληθυσμό πρόθεσης θεραπείας (intend-to-treat, ITT), σε 48 % (CI₉₅ % 41 % - 56 %) με ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης 6 % (complete response, CR) και μερικής ανταπόκρισης (partial response, PR) 42 %. Ο προβλεπόμενος διάμεσος χρόνος εξέλιξης (TTP) σε ανταποκρινόμενους ασθενείς ανήλθε σε 13,0 μήνες. Σε μία ανάλυση υποομάδας, το ORR ήταν υψηλότερο σε ασθενείς με ιστολογικούς υπότυπους IWF B, C και D, εν συγκρίσει με τον υπότυπο IWF A (58 % έναντι 12 %). Ήταν επίσης υψηλότερο σε ασθενείς στους οποίους η μεγαλύτερη βλάβη ήταν < 5 cm έναντι αυτών που ήταν > 7 cm στη μέγιστη διάμετρο (53 % έναντι 38 %) και υψηλότερο σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο ευαίσθητη στη χημειοθεραπεία συγκριτικά με τους ασθενείς με υποτροπή χημειο-ανθεκτική (καθορισθείσα ως διάρκεια ανταπόκρισης < 3 μήνες) (50 % έναντι 22 %). Το ORR σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως αντιμετωπισθεί με αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών (ABMT) ήταν 78 % έναντι 43 % σε ασθενείς χωρίς ABMT. Η ηλικία, το φύλο, η επιθετικότητα του λεμφώματος, η αρχική διάγνωση, η παρουσία ή η απουσία ογκώδους νόσου, η υψηλή ή η φυσιολογική LDH καθώς και η παρουσία εξωλεμφαδενικής νόσου δεν είχαν στατιστικώς σημαντική επίπτωση (ακριβής δοκιμασία Fisher) στην ανταπόκριση στο MabThera. Σημειώθηκε στατιστικώς σημαντικός συσχετισμός μεταξύ των ποσοστών ανταπόκρισης και της συμμετοχής του μυελού των οστών. 40 % των ασθενών με συμμετοχή του μυελού των οστών ανταποκρίθηκαν συγκριτικά με 59 % των ασθενών χωρίς συμμετοχή του μυελού των οστών (p=0,0186). Το εύρημα αυτό δεν υποστηρίχθηκε από κατά στάδια ανάλυση της λογιστικής παλινδρόμησης στην οποία οι ακόλουθοι παράγοντες χαρακτηρίζονταν ως προγνωστικοί παράγοντες: ιστολογικός τύπος, θετικό bcl-2 κατά την έναρξη της αγωγής, αντίσταση στην τελευταία χημειοθεραπεία και ογκώδης νόσος.

Αρχική αγωγή, εβδομαδιαίως για 8 δόσεις

Σε μία πολυκεντρική δοκιμή ενός σκέλους, 37 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία, χαμηλής κακοήθειας ή οζώδες Β-κυτταρικής σειράς NHL έλαβαν 375 mg/m² MabThera ως ενδοφλέβια έγχυση εβδομαδιαίως επί οκτώ δόσεις. Το ORR ήταν 57 % (CI₉₅ % Διάστημα Εμπιστοσύνης (CI) 41 % – 73 %, CR 14 %, PR 43 %) με προβλεπόμενο διάμεσο TTP για ανταποκρινόμενους ασθενείς 19,4 μήνες (εύρος 5,3 έως 38,9 μήνες).

Αρχική αγωγή, ογκώδης νόσος, εβδομαδιαίως για 4 δόσεις

Σε δεδομένα συλλεχθέντα από τρεις δοκιμές, 39 ασθενείς σε υποτροπή ή με ανθεκτική στη χημειοθεραπεία ογκώδη νόσο (διάμετρος μεμονωμένης αλλοίωσης ≥ 10 cm), χαμηλής κακοήθειας ή οζώδες Β-κυτταρικής σειράς NHL έλαβαν 375 mg/m² MabThera ως ενδοφλέβια έγχυση εβδομαδιαίως επί τέσσερις δόσεις. Το ORR ήταν 36 % (CI₉₅ % 21 % – 51 %, CR 3 %, PR 33 %) με διάμεσο TTP για ανταποκρινόμενους ασθενείς 9,6 μήνες (εύρος 4,5 έως 26,8 μήνες).

Επαναληπτική αγωγή, εβδομαδιαίως για 4 δόσεις

Σε μία πολυκεντρική δοκιμή ενός σκέλους, 58 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία χαμηλής κακοήθειας ή οξώδες B-κυτταρικής σειράς NHL, οι οποίοι είχαν επιτύχει αντικειμενική κλινική ανταπόκριση σε προηγούμενη αγωγή με MabThera, έλαβαν επαναληπτικά 375 mg/m² MabThera ως ενδοφλέβια έγχυση εβδομαδιαίως επί τέσσερις δόσεις. Τρεις από τους ασθενείς είχαν λάβει δύο κύκλους MabThera πριν την ένταξή τους και έτσι τους δόθηκε τρίτος κύκλος στη μελέτη. Δύο ασθενείς έλαβαν επαναληπτικά αγωγή δύο φορές στη μελέτη. Για τις 60 επαναληπτικές χορηγήσεις της μελέτης, το ORR ήταν 38 % (CI₉₅ % 26 % – 51 %, 10 % CR, 28 % PR) με προβλεπόμενο διάμεσο TTP για ανταποκρινόμενους ασθενείς 17,8 μηνών (εύρος 5,4 – 26,6). Η σύγκριση με τον TTP που επιτυγχάνεται μετά από τον προηγούμενο κύκλο με MabThera (12,4 μήνες) είναι ευνοϊκή.

Αρχική αγωγή, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Σε μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη δοκιμή, τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 322 μη προθεραπευμένοι ασθενείς με οξώδες λέμφωμα, ώστε να λάβουν είτε χημειοθεραπεία CVP (κυκλοφωσφαμίδη 750 mg/m², βινκριστίνη 1,4 mg/m² έως μέγιστο 2 mg την Ημέρα 1, και πρεδνιζολόνη 40 mg/m²/ημέρα τις ημέρες 1-5) κάθε 3 εβδομάδες επί οκτώ κύκλους, ή MabThera 375 mg/m² σε συνδυασμό με CVP (R-CVP). Το MabThera χορηγήθηκε την πρώτη ημέρα κάθε θεραπευτικού κύκλου. Συνολικά 321 ασθενείς (162 R-CVP, 159 CVP) έλαβαν αγωγή και αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 53 μήνες. Το R-CVP επέφερε σημαντικό όφελος έναντι του CVP όσον αφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, χρόνος έως την αποτυχία της αγωγής (27 μήνες έναντι 6,6 μηνών, $p < 0,0001$, δοκιμασία log-rank). Η αναλογία ασθενών με ανταπόκριση όγκων (CR, CRu, PR) ήταν σημαντικά υψηλότερος ($p < 0,0001$ δοκιμασία χ τετράγωνο) στην ομάδα R-CVP (80,9 %) απ' ό,τι στη ομάδα CVP (57,2 %). Η θεραπεία με R-CVP επιμήκυνε σημαντικά το χρόνο μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή το θάνατο συγκριτικά με CVP, 33,6 μήνες και 14,7 μήνες, αντίστοιχα ($p < 0,0001$, δοκιμασία log-rank). Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 37,7 μήνες στην ομάδα R-CVP και 13,5 μήνες στην ομάδα CVP ($p < 0,0001$, δοκιμασία log-rank).

Η διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων σε σχέση με τη συνολική επιβίωση έδειξε κλινικά ισχυρή διαφορά ($p = 0,029$, δοκιμασία log-rank με στρωματοποίηση από το κέντρο). Τα ποσοστά επιβίωσης στους 53 μήνες ήταν 80,9 % για τους ασθενείς στην ομάδα R-CVP συγκριτικά με το 71,1 % των ασθενών στην ομάδα CVP.

Τα αποτελέσματα από άλλες τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες που χρησιμοποιήθηκε το MabThera σε συνδυασμό με σχήματα χημειοθεραπείας εκτός από CVP (CHOP, MCP, CHVP/Ιντερφερόνη –α) έδειξαν επίσης σημαντικές βελτιώσεις στα ποσοστά ανταποκρίσεων, σε παραμέτρους εξαρτώμενες από το χρόνο, καθώς επίσης και στη συνολική επιβίωση. Τα κύρια αποτελέσματα από τις 4 μελέτες συνοψίζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8 Σύνοψη των κύριων αποτελεσμάτων από τέσσερις τυχαιοποιημένες μελέτες που αξιολογούν το όφελος του MabThera σε διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας στο οζώδες λέμφωμα

Μελέτη	Θεραπεία, N	Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης, μήνες	ORR, %	CR, %	Διάμεσοι TTF/PFS/ EFS, μήνες	Ποσοστά OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Διάμεσος TTP: 14,7 33,6 P<0,0001	53-μήνες 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Διάμεσος TTF: 2,6 έτη Δεν επιτεύχθηκε p < 0,001	18-μήνες 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Διάμεση PFS: 28,8 Δεν επιτεύχθηκε p < 0,0001	48-μήνες 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Διάμεση EFS: 36 Δεν επιτεύχθηκε p < 0,0001	42-μήνες 84 91 p = 0,029

EFS- Επιβίωση Ελεύθερη Συμβαιμάτων

TTP – Χρόνος έως την εξέλιξη ή το θάνατο

PFS – Επιβίωση χωρίς εξέλιξη

TTF – Χρόνος έως την Αποτυχία της Θεραπείας

Ποσοστά OS – Ποσοστά επιβίωσης κατά το χρόνο των αναλύσεων

Θεραπεία συντήρησης

Μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα

Σε μία προοπτική, ανοικτής επισήμανσης, διεθνή, πολυκεντρική δοκιμή φάσης III 1.193 ασθενείς με μη προθεραπευμένο προχωρημένο οζώδες λέμφωμα έλαβαν θεραπεία εφόδου με R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) ή R-FCM (n=44), σύμφωνα με την εκλογή του ερευνητή. Το σύνολο 1.078 ασθενών ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου, 1.018 από τους οποίους τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης με MabThera (n=505) ή παρατήρησης (n=513). Οι δύο θεραπευτικές ομάδες ήταν καλά ισορροπημένες αναφορικά με τα χαρακτηριστικά της έναρξης και της κατάστασης της νόσου. Η θεραπεία συντήρησης με MabThera απαρτίστηκε από εφάπαξ χορήγηση MabThera σε 375 mg/m² επιφάνειας σώματος που χορηγήθηκε κάθε 2 μήνες έως την εξέλιξη της νόσου ή για μέγιστη περίοδο 2 ετών.

Η προκαθορισμένη πρωτογενής ανάλυση διεξήχθη στοδιάμεσο χρόνο παρακολούθησης 25 μηνών από την τυχαιοποίηση, η θεραπεία συντήρησης με MabThera είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σχετιζόμενη και στατιστικά σημαντική βελτίωση στο πρωταρχικό καταληκτικό σημείο του ερευνητή της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) συγκριτικά με την παρατήρηση σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα (Πίνακας 9).

Επίσης παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος από τη θεραπεία συντήρησης με MabThera για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της επιβίωσης ελεύθερης συμβαμάτων (EFS), το χρόνο έως την επόμενη θεραπεία κατά του λεμφώματος (TNLT), το χρόνο έως την επόμενη χημειοθεραπεία (TNCT) και το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) στην πρωτογενή ανάλυση (Πίνακας 9).

Δεδομένα από παρατεταμένη παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης (διάμεση παρακολούθηση 9 έτη) επιβεβαίωσαν το μακροπρόθεσμο όφελος της θεραπείας συντήρησης με Mabthera στην PFS, την EFS, το TNLT και το TNCT (Πίνακας 9).

Πίνακας 9 Σύνοψη των στοιχείων αποτελεσματικότητας για τη συντήρηση με MabThera έναντι της παρατήρησης από την πρωτογενή ανάλυση που καθορίστηκε από το πρωτόκολλο και μετά από 9 έτη διάμεση παρακολούθηση (τελική ανάλυση)

	Πρωτογενής Ανάλυση (διάμεση παρακολούθηση: 25 μήνες)		Τελική Ανάλυση (διάμεση παρακολούθηση: 9.0 έτη)	
	Παρατήρηση N=513	MabThera N=505	Παρατήρηση N=513	MabThera N=505
Πρωταρχική αποτελεσματικότητα Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME	ME	4.06 έτη	10.49 έτη
		<0.0001 0.50 (0.39, 0.64) 50%		<0.0001 0.61 (0.52, 0.73) 39%
Δευτερεύουσα αποτελεσματικότητα Συνολική επιβίωση (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME	ME	ME	ME
		0.7246 0.89 (0.45, 1.74) 11%		0.7948 1.04 (0.77, 1.40) -6%
Επιβίωση ελεύθερης συμβαμάτων (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	38 μήνες	ME	4.04 έτη	9.25 έτη
		<0.0001 0.54 (0.43, 0.69) 46%		<0.0001 0.64 (0.54, 0.76) 36%
TNLT (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME	ME	6.11 years	ME
		0.0003 0.61 (0.46, 0.80) 39%		<0.0001 0.66 (0.55, 0.78) 34%
TNCT (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME	ME	9.32 έτη	ME
		0.0011 0.60 (0.44, 0.82) 40%		0.0004 0.71 (0.59, 0.86) 39%
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης* δοκιμασία χ τετράγωνο τιμή p αναλογία πιθανοτήτων (95% CI)	55%	74%	61%	79%
		<0.0001 2.33 (1.73, 3.15)		<0.0001 2.43 (1.84, 3.22)
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR/CRu)* δοκιμασία χ τετράγωνο τιμή p αναλογία πιθανοτήτων (95% CI)	48%	67%	53%	72%
		<0.0001 2.21 (1.65, 2.94)		<0.0001 2.34 (1.80, 3.03)

* στο τέλος της συντήρησης / παρατήρησης. αποτελέσματα τελικής ανάλυσης με βάση τη διάμεση παρακολούθηση των 73 μηνών.

ME: Μη επιτεύξιμο στον χρόνο του κλινικού cut-off, TNCT: χρόνος έως την επόμενη χημειοθεραπεία, TNLT: χρόνος έως την επόμενη θεραπεία κατά του λεμφώματος.

Η θεραπεία συντήρησης με MabThera έδειξε σταθερά όφελος σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που μελετήθηκαν: φύλο (άνδρας, γυναίκα) ηλικία (<60 έτη, ≥ 60 έτη), βαθμός στην κλίμακα FLIPI (≤ 1, 2 ή ≥ 3), θεραπεία εφόδου (R-CHOP, R-CVP ή R-FCM) και ανεξάρτητα από την ποιότητα της ανταπόκρισης στη θεραπεία εφόδου (CR, CRu ή PR). Επεξηγηματικές αναλύσεις του όφελους της θεραπείας συντήρησης έδειξαν μία σαφώς μικρότερη δράση σε ηλικιωμένους ασθενείς (>70 ετών), εντούτοις τα μεγέθη των δειγμάτων ήταν μικρά.

Υποτροπιάζον/Ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα

Σε μία προοπτική, ανοικτή, διεθνή, πολυκεντρική δοκιμή φάσης III, τυχαιοποιήθηκαν 465 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα σε μία πρώτη φάση σε αρχική θεραπεία είτε με CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζόνη, n=231) είτε με MabThera συν CHOP (R-CHOP, n=234). Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν καλώς ισορροπημένες όσον αφορά στα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη της αγωγής και την κατάσταση της νόσου. Συνολικά 334 ασθενείς που πέτυχαν πλήρη ή μερική ύφεση μετά την αρχική θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν σε μία δεύτερη φάση σε θεραπεία συντήρησης με MabThera (n=167) ή σε παρατήρηση (n=167). Η θεραπεία συντήρησης με MabThera συνίστατο σε εφάπαξ έγχυση MabThera σε δόση 375 mg/m² επιφάνειας σώματος χορηγούμενη κάθε 3 μήνες έως την εξέλιξη της νόσου ή για μέγιστο διάστημα δύο ετών.

Η τελική ανάλυση αποτελεσματικότητας περιελάμβανε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και στα δύο μέρη της μελέτης. Μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 31 μηνών των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην αρχική φάση, το R-CHOP βελτίωσε σημαντικά το αποτέλεσμα σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες οζώδες λέμφωμα συγκριτικά με το CHOP (βλέπε Πίνακα 10).

Πίνακας 10 Φάση εφόδου: επισκόπηση αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας για CHOP έναντι R-CHOP (διάμεσος χρόνος παρατήρησης 31 μήνες)

	CHOP	R-CHOP	Τιμή p	Μείωση Κινδύνου ¹⁾
Πρωτεύουσα αποτελεσματικότητα				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	Δδ
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	Δδ
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	Δδ

¹⁾ Οι υπολογισμοί έγιναν βάσει αναλογίας κινδύνου

²⁾ Τελευταία ογκολογική ανταπόκριση σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή. Ο «πρωτογενής» στατιστικός έλεγχος για την «ανταπόκριση» ήταν ο έλεγχος τάσης της CR έναντι της PR έναντι της μη ανταπόκρισης (p < 0,0001)
Συντομογραφίες: Δδ:δε διατίθεται, ORR: συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης CR: πλήρης ανταπόκριση, PR: μερική ανταπόκριση

Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη φάση συντήρησης της μελέτης, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 28 μήνες από την τυχαιοποίηση της συντήρησης. Η θεραπεία συντήρησης με MabThera οδήγησε σε κλινικώς σχετική και στατιστικώς σημαντική βελτίωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, PFS, (χρόνος από την τυχαιοποίηση της συντήρησης έως την υποτροπή, την εξέλιξη της νόσου ή το θάνατο) συγκρινόμενη με την παρατήρηση μόνη (p< 0,0001 δοκιμασία log-rank). Η διάμεση PFS ήταν 42,2 μήνες στο σκέλος συντήρησης του MabThera συγκριτικά με 14,3 μήνες στο σκέλος παρατήρησης. Χρησιμοποιώντας ανάλυση Cox παλινδρόμησης, ο κίνδυνος εμφάνισης εξελισσόμενης νόσου ή θανάτου μειώθηκε κατά 61 % με τη θεραπεία συντήρησης με MabThera συγκριτικά με την παρατήρηση (95 % CI: 45 %-72 %). Στους 12 μήνες, τα ποσοστά απουσίας εξέλιξης, υπολογισμένα με βάση τη μέθοδο Kaplan-Meier, ήταν 78 % στην ομάδα συντήρησης με MabThera, έναντι 57 % στην ομάδα παρακολούθησης. Σε μία ανάλυση της συνολικής επιβίωσης επιβεβαιώθηκε το σημαντικό όφελος της συντήρησης με MabThera έναντι της παρατήρησης (p=0,0039 δοκιμασία log-rank). Η θεραπεία συντήρησης με MabThera μείωσε τον κίνδυνο θανάτου κατά 56 % (95 % CI: 22 %-75 %).

Πίνακας 11 Φάση συντήρησης: επισκόπηση αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας MabThera έναντι παρατήρησης (διάμεσος χρόνος παρατήρησης 28 μήνες)

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Υπολογισμός κατά Kaplan-Meier Διάμεσου Χρόνου έως Σύμβαμα (Μήνες)			Μείωση Κινδύνου
	Παρατήρηση (N = 167)	MabThera (N=167)	Log-Rank τιμή p	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61 %
Συνολική επιβίωση	ΔΕ	ΔΕ	0,0039	56 %
Χρόνος έως νέα θεραπεία κατά του λεμφώματος	20,1	38,8	<0,0001	50 %
Επιβίωση απουσία νόσου ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Ανάλυση υποομάδων 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	ΔΕ	ΔΕ	0,0348	55 %
R-CHOP	ΔΕ	ΔΕ	0,0482	56 %

ΔΕ: δεν επιτεύχθηκε, ^a: εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς που πέτυχαν CR

Το όφελος από την αγωγή συντήρησης με MabThera επιβεβαιώθηκε σε όλες τις υποομάδες που αναλύθηκαν, ανεξαρτήτως αρχικού θεραπευτικού σχήματος (CHOP ή R-CHOP) ή ποιότητας ανταπόκρισης στην αρχική θεραπεία (CR ή PR) (Πίνακας 11). Η θεραπεία συντήρησης με MabThera παρέτεινε σημαντικά τη διάμεση PFS σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην αρχική θεραπεία με CHOP (διάμεση PFS 37,5 μήνες έναντι 11,6 μηνών, $p < 0,0001$), καθώς και σε εκείνους που ανταποκρίθηκαν στην αρχική θεραπεία με R-CHOP (διάμεση PFS 51,9 μήνες έναντι 22,1 μηνών, $p = 0,0071$). Παρόλο που οι υποομάδες ήταν μικρές, η αγωγή συντήρησης με MabThera παρείχε σημαντικό όφελος όσον αφορά στη συνολική επιβίωση, τόσο στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο CHOP, όσο και στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο R-CHOP, αν και για την επιβεβαίωση αυτής της παρατήρησης, απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος παρακολούθησης.

Μη-Hodgkin διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα σε ενήλικες

Σε μία τυχαιοποιημένη, ανοικτή δοκιμή, χορηγήθηκε η συνήθης χημειοθεραπεία CHOP (κυκλοφωσφαμίδη 750 mg/m², δοξορουβικίνη 50 mg/m², βινκριστίνη 1,4 mg/m² έως μέγιστο 2 mg την Ημέρα 1, και πρεδνιζόνη 40 mg/m²/ημέρα τις ημέρες 1-5) κάθε 3 εβδομάδες επί οκτώ κύκλους, ή MabThera 375 mg/m² μαζί με CHOP (R-CHOP) σε συνολικά 399 ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 60 έως 80 ετών) με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Το MabThera χορηγήθηκε την πρώτη ημέρα του θεραπευτικού κύκλου.

Η τελική ανάλυση αποτελεσματικότητας περιελάμβανε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς (197 CHOP, 202 R-CHOP) και είχε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης περίπου 31 μηνών. Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν καλώς ισορροπημένες όσον αφορά στα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη της αγωγής και την κατάσταση της νόσου. Στην τελική ανάλυση επιβεβαιώθηκε ότι η αγωγή με R-CHOP σχετίστηκε με κλινικώς στατιστικώς σημαντική βελτίωση της διάρκειας της επιβίωσης απουσία συμβαμάτων (την κύρια παράμετρο αποτελεσματικότητας, όπου ως συμβάματα ορίζονταν ο θάνατος, η υποτροπή ή η εξέλιξη του λεμφώματος ή η έναρξη νέας αγωγής για την αντιμετώπιση του λεμφώματος) ($p = 0,0001$). Η διάμεση διάρκεια επιβίωσης απουσία συμβαμάτων, υπολογισμένη με

βάση τη μέθοδο Kaplan Meier, ήταν 35 μήνες για το σκέλος R-CHOP συγκριτικά με 13 μήνες για το σκέλος CHOP, γεγονός που αντιπροσωπεύει μείωση του κινδύνου κατά 41 %. Στους 24 μήνες, οι υπολογισμοί για τη συνολική επιβίωση ήταν 68,2 % στο σκέλος R-CHOP συγκριτικά με 57,4 % στο σκέλος CHOP. Σε μία επακόλουθη ανάλυση της διάρκειας της συνολικής επιβίωσης, που πραγματοποιήθηκε με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, επιβεβαιώθηκε το όφελος από την αγωγή με R-CHOP έναντι της αγωγής με CHOP ($p = 0,0071$), το οποίο αντιπροσωπεύει μείωση κινδύνου κατά 32 %.

Η ανάλυση όλων των δευτερευουσών παραμέτρων (ποσοστά ανταπόκρισης, επιβίωση χωρίς εξέλιξη, επιβίωση απουσία νόσου, διάρκεια ανταπόκρισης) επιβεβαίωσε το αποτέλεσμα της αγωγής με το R-CHOP συγκριτικά με το CHOP. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης μετά τον 8^ο κύκλο, ήταν 76,2 % στην ομάδα του R-CHOP και 62,4 % στην ομάδα του CHOP ($p=0,0028$). Ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου μειώθηκε κατά 46 % και ο κίνδυνος υποτροπής κατά 51 %. Σε όλες τις υποομάδες ασθενών (φύλο, ηλικία, προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης - IPI, στάδιο Ann Arbor, ECOG, β_2 μικροσφαιρίνη, LDH, λευκοματίνη, Β-συμπτώματα, ογκώδης νόσος, εξωαδενικές εντοπίσεις, συμμετοχή του μυελού των οστών), οι αναλογίες κινδύνου για την επιβίωση απουσία συμβαμάτων και τη συνολική επιβίωση (R-CHOP συγκριτικά με CHOP) ήταν μικρότερα από 0,83 και 0,95 αντίστοιχα. Το R-CHOP συσχετίστηκε με βελτιώσεις στο αποτέλεσμα για αμφότερες τις ομάδες ασθενών υψηλού και χαμηλού κινδύνου σύμφωνα με τον προσαρμοσμένο ως προς την ηλικία Διεθνή Προγνωστικό Δείκτη - IPI.

Κλινικά εργαστηριακά ευρήματα

Από τους 67 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για ανθρώπινα αντισώματα έναντι των πρωτεϊνών από μυ (HAMA), δεν καταγράφηκε κανένα θετικό αποτέλεσμα. Από τους 356 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA), ποσοστό 1,1 % (4 ασθενείς) ήταν θετικοί.

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Σε δύο ανοικτές τυχαιοποιημένες δοκιμές, το σύνολο των 817 ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ και 552 ασθενείς σε υποτροπή /ανθεκτικοί, τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε χημειοθεραπεία FC (φλουδαραβίνη 25 mg/m², κυκλοφωσφαμίδη 250 mg/m², ημέρες 1-3) κάθε 4 εβδομάδες για 6 κύκλους ή MabThera σε συνδυασμό με FC (R-FC). Το MabThera χορηγήθηκε σε δόση των 375 mg/m² κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου μία μέρα πριν τη χημειοθεραπεία και σε δόση των 500 mg/m² την Ημέρα 1 κάθε επακόλουθου θεραπευτικού κύκλου. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη οι ασθενείς με υποτροπή /ανθεκτικοί σε ΧΛΛ, εφόσον είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή με μονοκλωνικά αντισώματα ή αν ήταν ανθεκτικοί (ορίζεται ως η αποτυχία ώστε να επιτευχθεί μερική ύφεση για τουλάχιστον 6 μήνες) στη φλουδαραβίνη ή σε οποιοδήποτε νουκλεοσιδικό ανάλογο. Ένα σύνολο 810 ασθενών (403 R-FC, 407 FC) για τη μελέτη πρώτης γραμμής (Πίνακας 12α και Πίνακας 12β) και 552 ασθενείς (276 R-FC, 276 FC) για τη μελέτη ασθενών σε υποτροπή/ ανθεκτικών (Πίνακας 13) αναλύθηκε για αποτελεσματικότητα.

Στη μελέτη πρώτης γραμμής, μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 48,1 μήνες, το διάμεσο PFS ήταν 55 μήνες στην ομάδα R-FC και 33 μήνες στην ομάδα FC ($p < 0,0001$, log-rank test). Οι αναλύσεις της συνολικής επιβίωσης έδειξαν σημαντικό όφελος στην αγωγή με R-FC συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία FC μόνο ($p=0,0319$, log-rank test) (Πίνακας 12α).

Το όφελος στο PFS βάσει κινδύνου νόσου στην έναρξη παρατηρήθηκε στις περισσότερες υποομάδες ασθενών που αναλύθηκαν (δηλαδή στάδια Binet A-C) και επιβεβαιώθηκε με πιο μακροχρόνια παρακολούθηση (Πίνακας 12β).

Πίνακας 12α Πρώτης γραμμής θεραπεία χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας
Επισκόπηση δεδομένων αποτελεσματικότητας MabThera και FC έναντι μόνο FC
- διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 48,1 μήνες

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Υπολογισμός με τη μέθοδο Kaplan-Meier του Διάμεσου Χρόνου έως το Σύμβαμα (Μήνες)			Μείωση Κινδύνου
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-Rank τιμή p	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45 %
Συνολική επιβίωση	ΔΕ	ΔΕ	0,0319	27 %
Επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων	31,3	51,8	<0,0001	44 %
Ποσοστό ανταπόκρισης (CR, nPR, ή PR)	72,6 %	85,8 %	<0,0001	n.a.
Ποσοστά CR	16,9 %	36,0 %	<0,0001	n.a.
Διάρκεια ανταπόκρισης*	36,2	57,3	<0,0001	44 %
Επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Χρόνος έως τη χορήγηση νέας θεραπείας	47,2	69,7	<0,0001	42 %

Το ποσοστό ανταπόκρισης και τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης (CR) αναλύθηκαν με τη δοκιμασία χ τετράγωνο. ΔΕ:

Δεν επιτεύχθηκε, n.a. : Δεν εφαρμόζεται

*: εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν CR, nPR, PR

**: εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν CR

Πίνακας 12β Πρώτης γραμμής θεραπεία χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας
Λόγοι κινδύνου της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με το στάδιο
Binet (ITT) - διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 48,1 μήνες

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)	Αριθμός ασθενών		Λόγος Κινδύνου (95 % CI)	Τιμή p (δοκιμασία Wald, χωρίς προσαρμογή)
	FC	R-FC		
Binet στάδιο A	22	18	0,39 (0,15, 0,98)	0,0442
Binet στάδιο B	259	263	0,52 (0,41, 0,66)	<0,0001
Binet στάδιο C	126	126	0,68 (0,49, 0,95)	0,0224

CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης

Στη μελέτη ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών, η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (κύριο καταληκτικό σημείο) ήταν 30,6 μήνες στην ομάδα R-FC και 20,6 μήνες στην ομάδα FC (p=0,0002, δοκιμασία log-rank). Το όφελος αναφορικά με το PFS παρατηρήθηκε σε όλες σχεδόν τις υποομάδες ασθενών που αναλύθηκαν σύμφωνα με τον κίνδυνο νόσου στην έναρξη. Μία μικρή αλλά όχι σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση αναφέρθηκε στο σκέλος R-FC συγκριτικά με το σκέλος FC.

Πίνακας 13 Θεραπεία χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας σε ασθενείς με υποτροπή/ανθεκτικούς - Επισκόπηση δεδομένων αποτελεσματικότητας MabThera και FC έναντι μόνο FC (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 25,3 μήνες)

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Υπολογισμός με τη μέθοδο Kaplan-Meier του Διάμεσου Χρόνου έως το Σύμβαμα (Μήνες)			Μείωση Κινδύνου
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank τιμή p	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Συνολική επιβίωση	51,9	ΔΕ	0,2874	17 %
Επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων	19,3	28,7	0,0002	36 %
Ποσοστό ανταπόκρισης (CR, nPR, ή PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
Ποσοστά CR	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Διάρκεια ανταπόκρισης*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Χρόνος έως τη χορήγηση νέας θεραπείας για τη ΧΛΛ	34,2	ΔΕ	0,0024	35 %

Το ποσοστό ανταπόκρισης και τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης (CR) αναλύθηκαν με τη δοκιμασία χ τετράγωνο.

*: εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν CR, nPR, PR,

ΔΕ: Δεν επιτεύχθηκε

n.a.: Δεν εφαρμόζεται

**: εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν CR

Αποτελέσματα από άλλες υποστηρικτικές μελέτες, όπου χρησιμοποιήθηκε το MabThera σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα (συμπεριλαμβανομένων των CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine και cladribine) για τη θεραπεία ασθενών μη προθεραπευμένων και/ή σε υποτροπή/ανθεκτικών με ΧΛΛ, έδειξαν επίσης υψηλά ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης με όφελος αναφορικά με τα ποσοστά για το PFS, αν και με αρκετά υψηλότερη τοξικότητα (ιδιαίτερα μυελοτοξικότητα). Αυτές οι μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση του MabThera με οποιαδήποτε χημειοθεραπεία. Δεδομένα σε περίπου 180 ασθενείς προθεραπευμένους με MabThera έδειξαν κλινικό όφελος (συμπεριλαμβανομένης της CR) και είναι υποστηρικτικά για επαναληπτική αγωγή με MabThera.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη της Lymphome Malin B (LMB) χημειοθεραπείας (κορτικοστεροειδή, βινκριστίνη, κυκλοφωσφαμίδη, υψηλής δόσης μεθοτρεξάτη, κυτταραμπίνη, δοξορουβικίνη, ετοποσίδη και τριπλό φάρμακο [μεθοτρεξάτη/κυτταραμπίνη/κορτικοστεροειδές] ενδορραχιαίας θεραπείας) μόνης ή σε συνδυασμό με MabThera, δειξήχθει σε παιδιατρικούς ασθενείς με μη προθεραπευμένο, προχωρημένου σταδίου, με CD20 θετικό DLBCL/BL/BAL/BLL. Το προχωρημένο στάδιο ορίζεται ως το Στάδιο III με αυξημένα επίπεδα LDH ("B-high"), [LDH > δύο φορές το ανώτατο όριο των φυσιολογικών τιμών των ενηλίκων (> Nx2)] ή οποιοδήποτε στάδιο IV ή BAL. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν, ώστε να λάβουν είτε LMB χημειοθεραπεία είτε έξι ενδοφλέβιες εγχύσεις MabThera σε δόση 375mg/m² BSA σε συνδυασμό με LMB χημειοθεραπεία (δύο κατά τη διάρκεια καθενός από τις δύο θεραπείες εφόδου και μία κατά τη διάρκεια καθεμιάς από τις δύο θεραπείες εδραίωσης) σύμφωνα με το σχήμα LMB. Συνολικά 328 τυχαιοποιημένοι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις αποτελεσματικότητας, εκ των οποίων ένας ασθενής ηλικίας κάτω των 3 ετών έλαβε MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία LMB.

Τα δύο θεραπευτικά σκέλη, LMB (LMB χημειοθεραπεία) και R-LMB (LMB χημειοθεραπεία με MabThera), ήταν καλά ισορροπημένα σε σχέση με τα βασικά χαρακτηριστικά. Οι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 7 και 8 ετών στο σκέλος LMB και στο σκέλος R-LMB, αντίστοιχα. Περίπου οι μισοί ασθενείς ήταν στην Ομάδα Β (50.6% στο σκέλος LMB και 49.4% στο σκέλος R-LMB), 39.6% στην Ομάδα C1 και στα δύο σκέλη και 9.8% και 11.0% στην Ομάδα C3 στα σκέλη LMB και R-LMB, αντίστοιχα. Με βάση τη σταδιοποίηση κατά Murphy, οι περισσότεροι ασθενείς ήταν είτε BL σταδίου ΙΙΙ (45,7% στο σκέλος LMB και 43,3% στο σκέλος R-LMB) είτε BAL, ΚΝΣ αρνητικοί (21,3% στο σκέλος LMB και 24,4% στο σκέλος R-LMB). Λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς (45,1% και στα δύο σκέλη) είχαν συμμετοχή του μυελού των οστών και οι περισσότεροι ασθενείς (72,6% στο σκέλος LMB και 73,2% στο σκέλος R-LMB) δεν είχαν συμμετοχή του ΚΝΣ. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η EFS, όπου ένα συμβάν ορίστηκε ως η εμφάνιση προοδευτικής νόσου, υποτροπής, δεύτερης κακοήθειας, θάνατος από οποιαδήποτε αιτία ή μη ανταπόκριση, όπως αποδεικνύεται από την ανίχνευση υπολειπόμενων ζωντανών κυττάρων μετά το δεύτερο κύκλο CYVE, όποιο από τα δύο συμβαίνει πρώτο. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η CR (πλήρης ύφεση).

Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση με περίπου 1 χρόνο διάμεσης παρακολούθησης, παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική βελτίωση στο πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της EFS, με εκτιμήσεις 1 έτους 94,2% (95% CI, 88,5% - 97,2%) στο σκέλος R-LMB έναντι 81,5% (95% CI, 73,0% - 87,8%) στο σκέλος LMB και προσαρμοσμένο Cox HR 0,33 (95% CI, 0,14 - 0,79). Μετά από σύσταση της IDMC (ανεξάρτητη επιτροπή παρακολούθησης δεδομένων), η οποία βασίστηκε σε αυτό το αποτέλεσμα, η τυχαιοποίηση σταμάτησε και επιτράπη στους ασθενείς του σκέλους LMB να λάβουν MabThera.

Πρωταρχικές αναλύσεις αποτελεσματικότητας διεξήχθησαν σε 328 τυχαιοποιημένους ασθενείς με διάμεση παρακολούθηση 3,1 ετών. Τα αποτελέσματα περιγράφονται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14: Επισκόπηση των Πρωταρχικών Αποτελεσμάτων σχετικά με την Αποτελεσματικότητα (πληθυσμός ITT)

Ανάλυση	LMB (N = 164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 περιστατικά	10 περιστατικά
	Μονόπλευρα διασταυρωμένη τιμή ελέγχου λογαριθμικής ταξινόμησης p (One-sided log-rank test p-value) 0.0006	
	Προσαρμοσμένο Cox HR 0.32 (90% CI: 0.17, 0.58)	
ποσοστά 3-ετούς EFS	82.3% (95% CI: 75.7%, 87.5%)	93.9% (95% CI: 89.1%, 96.7%)
OS	20 θάνατοι	8 θάνατοι
	Μονόπλευρα διασταυρωμένη τιμή ελέγχου λογαριθμικής ταξινόμησης p (One-sided log-rank test p-value) 0.0061	
	Προσαρμοσμένο Cox model HR 0.36 (95% CI: 0.16; 0.81)	
ποσοστά 3-ετούς OS	87.3% (95% CI: 81.2%, 91.6%)	95.1% (95% CI: 90.5%, 97.5%)
Ποσοστό CR	93.6% (95% CI: 88.2%; 97.0%)	94.0% (95% CI: 88.8%, 97.2%)

Η πρωταρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας κατέδειξε ένα όφελος στην EFS της προσθήκης MabThera σε LMB χημειοθεραπεία έναντι μόνο χημειοθεραπείας LMB, με EFS HR 0,32 (90% CI 0,17-0,58) από ανάλυση παλινδρόμησης Cox προσαρμοσμένη για την ομάδα εθνικότητας, την ιστολογική και θεραπευτική ομάδα. Ενώ δεν παρατηρήθηκαν μεγάλες διαφορές στον αριθμό των

ασθενών που πέτυχαν CR μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας, το όφελος της προσθήκης MabThera στην LMB χημειοθεραπεία αποδείχθηκε επίσης στο δευτερεύον καταληκτικό σημείο της OS, με OS HR 0,36 (95% CI, 0,16 - 0,81).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει απαλλάξει από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με MabThera σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού με οξώδες λέμφωμα και ΧΛΛ και στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας από τη γέννηση έως < 6 μήνες στο διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα με CD20 θετικό. Βλέπε Παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του MabThera στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και σημείων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας τεκμηριώθηκε σε μία κύρια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική δοκιμή (Δοκιμή 1).

Η δοκιμή 1 αξιολόγησε 517 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε μία ή περισσότερες θεραπείες με αναστολέα TNF. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν είχαν ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, που είχαν διαγνωστεί σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR). Το MabThera χορηγήθηκε ως δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις σε διάστημα 15 ημερών. Οι ασθενείς έλαβαν 2 x 1000 mg ενδοφλέβιες εγχύσεις MabThera ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με MTX. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ταυτόχρονα 60 mg από στόματος πρεδνιζόνη τις ημέρες 2-7 και 30 mg τις ημέρες 8-14 μετά την πρώτη έγχυση. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν τιμή ανταπόκρισης ACR20 την 24^η Εβδομάδα. Η παρακολούθηση των ασθενών συνεχίστηκε και μετά την Εβδομάδα 24 για την μακροχρόνια αξιολόγηση των καταληκτικών σημείων της μελέτης στα οποία συμπεριλαμβάνεται και η ακτινολογική εξέλιξη της νόσου σε 56 εβδομάδες και σε 104 εβδομάδες. Κατά το διάστημα αυτό, 81 % των ασθενών από την αρχική ομάδα του εικονικού φαρμάκου έλαβαν MabThera μεταξύ των εβδομάδων 24 και 56, στα πλαίσια του πρωτοκόλλου μίας ανοικτής μελέτης παράτασης θεραπείας.

Οι δοκιμές του MabThera σε ασθενείς με πρόιμη αρθρίτιδα (ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη και ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη, αλλά χωρίς ακόμη να έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα TNF) εκπλήρωσαν τα κύρια καταληκτικά σημεία. Το MabThera δεν ενδείκνυται για αυτούς τους ασθενείς, καθώς τα δεδομένα ασφάλειας για μακροχρόνια θεραπεία με MabThera είναι ανεπαρκή, συγκεκριμένα αναφορικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοηθειών και ΠΠΛ.

Εκβαση ενεργότητας νόσου

Το MabThera σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη αύξησε σημαντικά την αναλογία των ασθενών που πέτυχαν τουλάχιστον μία 20 % βελτίωση της επίδοσης ACR συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μόνο μεθοτρεξάτη (Πίνακας 15). Σε όλες τις μελέτες ανάπτυξης, το όφελος της αγωγής ήταν παρόμοιο στους ασθενείς ανεξαρτήτως της ηλικίας, του φύλου, της επιφάνειας σώματος, της φυλής, του αριθμού προηγούμενων θεραπειών ή της κατάστασης της νόσου.

Σημειώθηκαν επίσης κλινικά και στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις όλων των ατομικών παραμέτρων ACR (αριθμός ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, συνολική αξιολόγηση ασθενούς και γιατρού, δείκτες ανικανότητας (HAQ), αξιολόγηση άλγους και C-Reactive Proteins (mg/dL).

Πίνακας 15 Αποτελέσματα κλινικής ανταπόκρισης στο κύριο καταληκτικό σημείο στη Δοκιμή 1 (ITT πληθυσμός)

	Αποτέλεσμα†	Εικονικό φάρμακο+MTX	MabThera +MTX (2 x 1000 mg)
Δοκιμή 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	Ανταπόκριση EULAR (Καλή/Μέτρια)	44 (22%)	193 (65%)***
	Μέση μεταβολή του DAS	-0,34	-1,83***

† Αποτέλεσμα στις 24 εβδομάδες

Σημαντική διαφορά από εικονικό φάρμακο + MTX στο κύριο καταληκτικό σημείο: *** $p \leq 0,0001$

Οι ασθενείς που έλαβαν MabThera σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη είχαν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της τιμής της δραστηριότητας της νόσου (DAS28) απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν μόνο μεθοτρεξάτη (Πίνακας 15). Παρομοίως, σε όλες τις μελέτες μία καλή έως μέτρια ανταπόκριση κατά τον Ευρωπαϊκό Σύνδεσμο για την αντιμετώπιση των Ρευματισμών (EULAR) επιτεύχθηκε από σημαντικά περισσότερους ασθενείς που έλαβαν MabThera και μεθοτρεξάτη συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μεθοτρεξάτη μόνο (Πίνακας 15).

Ακτινολογική ανταπόκριση

Η δομική βλάβη στην άρθρωση εξετάστηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε ως μεταβολή στην τροποποιημένη συνολική βαθμολόγηση κατά Sharp (mTSS) αλλά και των επιμέρους παραμέτρων αυτής δηλ. τη βαθμολόγηση των διαβρώσεων & της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος.

Στη Δοκιμή 1 που διεξήχθη σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε μία ή περισσότερες θεραπείες με αναστολείς TNF, η χορήγηση MabThera σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη έδειξαν σημαντικά μειωμένη ακτινολογική εξέλιξη σε σχέση με τους ασθενείς που αρχικά λάμβαναν μόνο μεθοτρεξάτη τις 56 εβδομάδες. Από τους ασθενείς που αρχικά λάμβαναν μόνο μεθοτρεξάτη, το 81 % έλαβε MabThera είτε ως θεραπεία διάσωσης μεταξύ των εβδομάδων 16-24 ή στη μελέτη παράτασης της θεραπείας, πριν την Εβδομάδα 56. Υψηλότερο ποσοστό ασθενών που λάμβαναν ως αρχική θεραπεία MabThera /μεθοτρεξάτη δεν είχαν επίσης εξέλιξη στον αριθμό των διαβρώσεων κατά τη διάρκεια των 56 εβδομάδων (Πίνακας 16).

Πίνακας 16 Ακτινολογικά αποτελέσματα σε 1 έτος (πληθυσμός mITT)

	Εικονικό φάρμακο+MTX	MabThera +MTX 2 × 1000 mg
Δοκιμή 1	(n = 184)	(n = 273)
Μέση μεταβολή από την έναρξη: Τροποποιημένη συνολική βαθμολόγηση κατά sharp	2,30	1,01*
Βαθμολόγηση διαβρώσεων	1,32	0,60*
Βαθμολόγηση στένωσης μεσάρθριου διαστήματος	0.98	0,41**
Ποσοστό ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη	46%	53%, NS
Ποσοστό ασθενών χωρίς μεταβολή διαβρώσεων	52%	60% ,NS

150 ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο + MTX στη Δοκιμή 1 έλαβαν τουλάχιστον ένα κύκλο RTX + MTX έως ένα έτος

* P <0 05, ** p <0,001. Σύντμηση: NS: μη σημαντικό

Η αναστολή του ρυθμού εξέλιξης της δομικής βλάβης στην άρθρωση, παρατηρήθηκε επίσης μακροπρόθεσμα. Ακτινολογική ανάλυση στα 2 έτη στη Δοκιμή 1 αποδεικνύει τη σημαντικά μειωμένη εξέλιξη της δομικής βλάβης της άρθρωσης σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη μόνο, καθώς και ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών χωρίς εξέλιξη της αρθρικής βλάβης κατά την περίοδο 2 ετών.

Αποτελέσματα στη λειτουργικότητα και στην ποιότητα ζωής

Παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στον δείκτη ανικανότητας (HAQ – DI) και κόπωσης (FACIT-Fatigue) (Πίνακας 11), σε ασθενείς που έλαβαν MabThera συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μόνο μεθοτρεξάτη. Τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν MabThera και πέτυχαν την ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά (MCID) στο HAQ-DI (όπως και ορίζεται ως μείωση του δείκτη > 0,22) ήταν επίσης υψηλότερα από αυτά των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη (Πίνακας 17).

Αποδείχθηκε επίσης σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία ήταν επίσης επιδεικνύοντας τη σημαντική βελτίωση της σωματικής υγείας (PHS) και της νοητικής υγείας (MHS) και στις 2 παραμέτρους του SF-36. Επιπλέον, σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ασθενών πέτυχαν MCIDs για αυτές τις βαθμολογίες (Πίνακας 17).

Πίνακας 17 Αποτελέσματα στη λειτουργικότητα και στην ποιότητα ζωής την Εβδομάδα 24 στη Δοκιμή 1

Αποτέλεσμα†	Εικονικό φάρμακο+MTX n=201	MabThera +MTX (2 x 1000 mg) n=298
Μέση μεταβολή σε HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Μέση μεταβολή σε FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
Μέση μεταβολή σε SF-36 PHS	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Μέση μεταβολή σε SF-36 MHS	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Αποτελέσματα στις 24 εβδομάδες

Σημαντική διαφορά από το εικονικό φάρμακο στο αρχικό χρονικό σημείο: * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ *** $\leq p < 0.0001$
MCID HAQ-DI ≥ 0.22 , MCID SF-36 PHS > 5.42 , MCID SF-36 MHS > 6.33

Αποτελεσματικότητα σε οροθετικούς ασθενείς (RF και ή αντι-CCP)

Οι οροθετικοί ασθενείς με Ρευματοειδή Παράγοντα (RF) και/ή αντισώματα έναντι των Κυκλικών Κιτρουλινωμένων Πεπτιδίων (anti-CCP) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MabThera σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη παρουσίασαν ενισχυμένη ανταπόκριση σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν αρνητικοί και στα δύο.

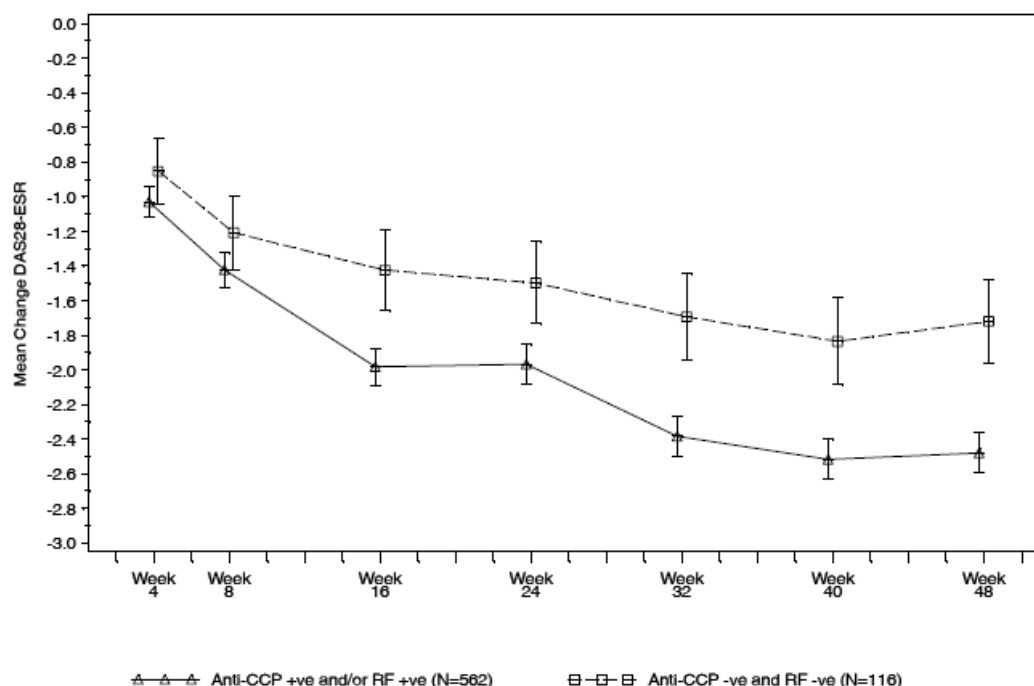
Η θεραπευτική ανταπόκριση σε ασθενείς που έλαβαν MabThera αναλύθηκαν με βάση την κατάσταση αυτοαντισωμάτων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Την Εβδομάδα 24, ασθενείς που ήταν οροθετικοί σε RF και/ή σε anti-CCP στην έναρξη της μελέτης είχαν σημαντικά αυξημένη πιθανότητα επίτευξης ανταποκρίσεων ACR20 και 50 συγκριτικά με τους οροαρνητικούς ασθενείς ($p = 0.0312$ και $p = 0.0096$) (Πίνακας 18). Τα ευρήματα αυτά αναπαράγονται στην Εβδομάδα 48, όπου η οροθετικότητα αύξησε επίσης σημαντικά την πιθανότητα επίτευξης ACR70. Κατά την Εβδομάδα 48 οι οροθετικοί ασθενείς ήταν 2-3 φορές πιο πιθανό να επιτύχουν ανταπόκριση ACR συγκριτικά με τους οροαρνητικούς ασθενείς. Οι οροθετικοί ασθενείς είχαν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της DAS28 ESR-σε σύγκριση με τους οροαρνητικούς ασθενείς (Σχήμα 1).

Πίνακας 18 Αποτελεσματικότητα της κατάστασης σε σχέση με την οροθετικότητα

	Εβδομάδα 24		Εβδομάδα 48	
	Οροθετικοί (n=514)	Οροαρνητικοί (n=106)	Οροθετικοί (n=506)	Οροαρνητικοί (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
Ανταπόκριση κατά EULAR (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Μέση μεταβολή DAS28- ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Τα επίπεδα σημαντικότητας ορίστηκαν ως * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$.

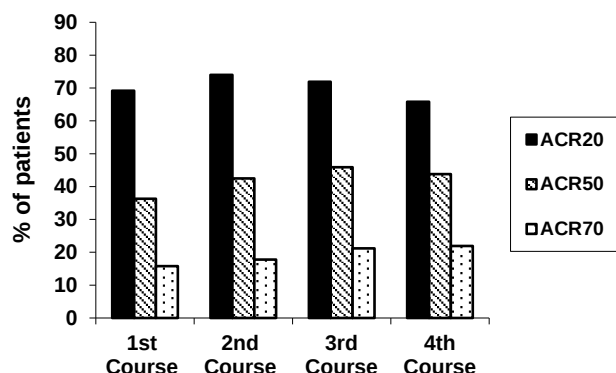
Σχήμα 1: Μεταβολή από την έναρξη της DAS28-ESR της κατάστασης αυτοαντισώματος από την έναρξη:



Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα με πολλαπλούς κύκλους θεραπείας

Η θεραπεία με MabThera σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε πολλαπλούς κύκλους θεραπείας είχε ως αποτέλεσμα τη συνεχή βελτίωση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, όπως υποδεικνύεται από τις ανταποκρίσεις ACR, DAS28 ESR-και EULAR τα οποία ήταν εμφανή σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών που μελετήθηκαν (Εικόνα 2). Παρατηρήθηκε διαρκής βελτίωση της φυσιολογικής λειτουργίας, όπως υποδεικνύεται από τη βαθμολογία HAQ-DI και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε MCID για HAQ-DI.

Σχήμα 2: Ανταποκρίσεις ACR για 4 κύκλους θεραπείας (24 εβδομάδες μετά από κάθε κύκλο (σε κάθε ασθενή, σε κάθε επίσκεψη) σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στους αναστολείς TNF (n=146)



Κλινικά εργαστηριακά ευρήματα

Ένα σύνολο 392/3095 (12,7 %) ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν θετικοί για ADA σε κλινικές μελέτες μετά τη θεραπεία με MabThera. Η εμφάνιση ADA δεν συσχετίστηκε με κλινική επιδείνωση ή με αυξημένο κίνδυνο αντιδράσεων στις επακόλουθες έγχυσεις στην πλειοψηφία των ασθενών. Η παρουσία των ADA μπορεί να συσχετισθεί με την επιδείνωση των αντιδράσεων έγχυσης ή των αλλεργικών αντιδράσεων μετά τη δεύτερη έγχυση των επακόλουθων κύκλων θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με MabThera σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού με αυτοάνοση αρθρίτιδα. Βλέπε Παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA)

Θεραπεία επαγωγής της ύφεσης σε ενήλικες

Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, συνολικά 197 ασθενείς ηλικίας 15 ετών ή μεγαλύτεροι με σοβαρή GPA (75%) και MPA (24%) εντάχθηκαν και έλαβαν αγωγή σε τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, πολυκεντρική, δοκιμή μη κατωτερότητας με δραστικό φάρμακο σύγκρισης.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε από του στόματος κυκλοφωσφαμίδη ημερησίως (2 mg/kg/ημέρα) για 3-6 μήνες είτε MabThera (375 mg/m²) μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς στο σκέλος της κυκλοφωσφαμίδης έλαβαν θεραπεία συντήρησης με αζαθειοπρίνη κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Οι ασθενείς και από τα δύο σκέλη έλαβαν 1000 mg ενδοφλέβιας (IV) ώσης μεθυλπρεδνιζολόνης (ή άλλη ισοδύναμη δόση γλυκοκορτικοειδούς) ανά ημέρα για 1 έως 3 ημέρες, ακολουθούμενη από του στόματος πρεδνιζόνη (1 mg/kg / ημέρα, όχι παραπάνω από 80 mg/ημέρα). Η σταδιακή μείωση της πρεδνιζόνης επρόκειτο να ολοκληρωθεί 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας της δοκιμής.

Η πρωταρχική μέτρηση έκβασης ήταν η επίτευξη πλήρους ύφεσης στους 6 μήνες που ορίζεται ως Βαθμολογία Ενεργότητας της Αγγειίτιδας με κοκκιωμάτωση Wegener κατά Birmingham (BVAS / WG) από το 0, και χωρίς θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή. Το προκαθορισμένο περιθώριο μη-κατωτερότητας για τη διαφορά της θεραπείας ήταν 20%. Η δοκιμή έδειξε μη κατωτερότητα του MabThera προς την κυκλοφωσφαμίδη για πλήρη ύφεση (CR) στους 6 μήνες (Πίνακας 19).

Αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε τόσο στους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα νόσο, όσο και στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο (Πίνακας 20).

Πίνακας 19 Ποσοστό ενηλίκων ασθενών που πέτυχαν πλήρη ύφεση σε 6 μήνες (Πληθυσμός πρόθεσης θεραπείας, ITT*)

	MabThera (n = 99)	Κυκλοφωσφαμίδη (n = 98)	Διαφορά θεραπείας (MabThera- Κυκλοφωσφαμίδης)
Ποσοστό	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% ^β ΔΕ (-3,2%, 24,3%) ^α
- ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης. - * Χειρότερη απόδοση ^α Καταδείχθηκε μη κατωτερότητα εφόσον το κατώτερο όριο (-3,2%) ήταν υψηλότερο από το προκαθορισμένο όριο μη-κατωτερότητας (-20%). ^β Το 95,1% διάστημα εμπιστοσύνης αντικατοπτρίζει ένα επιπλέον 0,001 άλφα, το οποίο εξηγεί την ενδιάμεση ανάλυση αποτελεσματικότητας.			

Πίνακας 20 Πλήρης ύφεση σε 6-μήνες σύμφωνα με την κατάσταση της νόσου

	MabThera	Κυκλοφωσφαμίδη	Διαφορά (ΔΕ 95%)
Όλοι οι ασθενείς	n=99	n=98	
Νεοδιαγνωσθέντες	n=48	n=48	
Υποτροπιάζοντες	n=51	n=50	
Πλήρης ύφεση			
Όλοι οι ασθενείς	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2, 24,3)
Νεοδιαγνωσθέντες	60,4%	64,6%	- 4,2% (- 23,6, 15,3)
Υποτροπιάζοντες	66,7%	42,0%	24,7% (5,8, 43,6)

Εφαρμόζεται ο υπολογισμός της χειρότερης περίπτωσης για τους ασθενείς με ελλιπή δεδομένα

Πλήρης ύφεση στους 12 και 18 μήνες

Στην ομάδα του MabThera, το 48% των ασθενών πέτυχε πλήρη ύφεση στους 12 μήνες, και το 39% των ασθενών πέτυχε πλήρη ύφεση στους 18 μήνες. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη (ακολουθούμενη από αζαθειοπρίνη για τη διατήρηση της πλήρους ύφεσης), το 39% των ασθενών πέτυχε πλήρη ύφεση στους 12 μήνες, και το 33% των ασθενών πέτυχε πλήρη ύφεση στους 18 μήνες. Από το 12^ο Μήνα έως το 18^ο Μήνα, παρατηρήθηκαν 8 υποτροπές στην ομάδα του MabThera συγκριτικά με τέσσερις στην ομάδα της κυκλοφωσφαμίδης.

Εργαστηριακές αξιολογήσεις

Συνολικά 23/99 (23%) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με MabThera στη δοκιμή της επαγωγής της ύφεσης, βρέθηκαν θετικοί για ADA στους 18 μήνες. Κανένας από τους 99 ασθενείς που έλαβαν MabThera δεν ήταν ADA θετικός κατά τον αρχικό έλεγχο. Δεν υπήρξε εμφανής τάση ή αρνητική επίδραση της παρουσίας ADA στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα στη δοκιμή της επαγωγής της ύφεσης.

Θεραπεία συντήρησης της ύφεσης σε ενήλικες

Συνολικά 117 ασθενείς (88 με GPA, 24 με MPA και 5 με νεφρικά περιορισμένη, σχετιζόμενη με ANCA αγγειίτιδα) σε ύφεση της νόσου, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν αζαθειοπρίνη (59 ασθενείς) ή MabThera (58 ασθενείς) σε μια προοπτική, πολυκεντρική, ελεγχόμενη, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη. Οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν ήταν ηλικίας 21 έως 75 ετών και είχαν νεοδιαγνωσθείσα ή υποτροπιάζουσα ασθένεια σε πλήρη ύφεση μετά από συνδυασμένη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή και ώση κυκλοφωσφαμίδης. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν ANCA-θετικοί στη διάγνωση ή κατά

τη διάρκεια των κύκλων της νόσου τους, είχαν ιστολογικώς επιβεβαιωμένη νεκρωτική αγγειίτιδα μικρών αγγείων με κλινικό φαινότυπο GPA ή MPA ή νεφρικά περιορισμένη, αγγειίτιδα σχετιζόμενη με ANCA ή και τα δύο.

Η θεραπεία επαγωγής ύφεσης περιελάμβανε IV πρεδνιζόνη, χορηγούμενη σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή, της οποίας προηγήθηκαν σε μερικούς ασθενείς ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης και ώση κυκλοφωσφαμίδης, μέχρις ότου επιτευχθεί ύφεση μετά από 4 έως 6 μήνες. Εκείνη τη στιγμή και μέσα σε μέγιστο διάστημα ενός μήνα μετά την τελευταία ώση κυκλοφωσφαμίδης, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν, ώστε να λάβουν είτε MabThera (δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις των 500 mg με μεσοδιάστημα δύο εβδομάδων (την ημέρα 1 και την ημέρα 15) ακολουθούμενες από 500 mg IV κάθε 6 μήνες για 18 μήνες) ή αζαθειοπρίνη (χορηγούμενη από το στόμα σε δόση 2 mg / kg / ημέρα για 12 μήνες, στη συνέχεια 1,5 mg / kg / ημέρα για 6 μήνες και τέλος 1 mg / kg / ημέρα για 4 μήνες (διακοπή της θεραπείας μετά από αυτούς τους 22 μήνες)). Η θεραπεία με πρεδνιζόνη ακολούθησε σταδιακή μείωση της δοσολογίας και στη συνέχεια διατηρήθηκε σε χαμηλή δόση (περίπου 5 mg την ημέρα) για τουλάχιστον 18 μήνες μετά την τυχαιοποίηση. Η σταδιακή μείωση της δόσης της πρεδνιζόνης και η απόφαση για διακοπή της θεραπείας με πρεδνιζόνη μετά τον 18ο Μήνα αφέθηκαν στην κρίση του ερευνητή.

Όλοι οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν έως τον 28^ο Μήνα (10 ή 6 μήνες, αντίστοιχα, μετά την τελευταία έγχυση MabThera ή δόση αζαθειοπρίνης). Προφύλαξη για πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* απαιτήθηκε για όλους τους ασθενείς με αριθμό CD4 + T-λεμφοκυττάρων μικρότερο από 250 ανά κυβικό χιλιοστό.

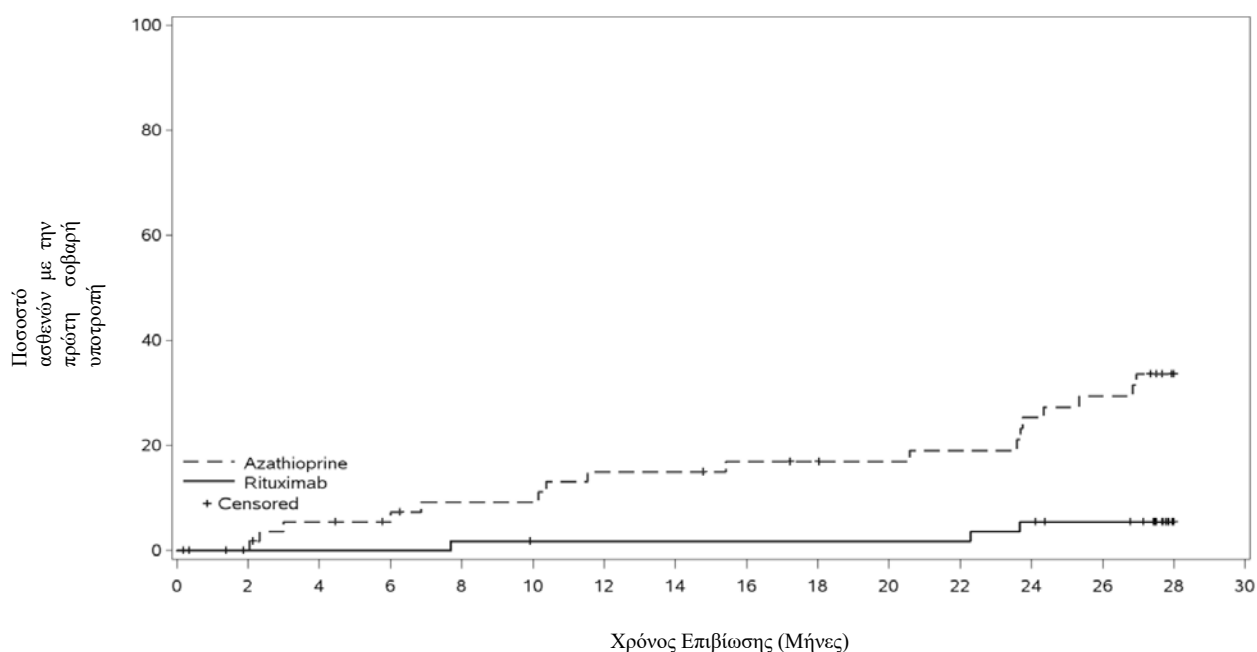
Το πρωταρχικό μέτρο έκβασης ήταν το ποσοστό σοβαρής υποτροπής τον 28^ο Μήνα.

Αποτελέσματα

Τον 28^ο Μήνα, σοβαρή υποτροπή (που καθορίζεται από την επανεμφάνιση κλινικών και / ή εργαστηριακών σημείων ενεργότητας αγγειίτιδας ([BVAS]> 0) που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανεπάρκεια οργάνου ή βλάβη ή θα μπορούσε να είναι απειλητική για τη ζωή), παρουσιάστηκε σε 3 ασθενείς (5%) στην ομάδα του MabThera και σε 17 ασθενείς (29%) στην ομάδα της αζαθειοπρίνης ($p = 0,0007$). Μικρές υποτροπές (όχι απειλητικές για τη ζωή και χωρίς σοβαρή βλάβη οργάνων) παρατηρήθηκαν σε επτά ασθενείς στην ομάδα του MabThera (12%) και σε οκτώ ασθενείς στην ομάδα της αζαθειοπρίνης (14%).

Οι αθροιστικές καμπύλες των ποσοστών συχνότητας εμφάνισης έδειξαν ότι ο χρόνος μέχρι την πρώτη σοβαρή υποτροπή ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με MabThera ξεκινώντας από τον 2^ο Μήνα και διατηρήθηκε μέχρι τον 28^ο Μήνα (Σχήμα 3).

Σχήμα 3: Αθροιστική συχνότητα εμφάνισης του χρόνου για την πρώτη σοβαρή υποτροπή



Αριθμός Ασθενών με Σοβαρή Υποτροπή																
Azathioprine	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	
Αριθμός Ασθενών σε κίνδυνο																
Azathioprine	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	

Σημείωση: Οι ασθενείς αποκόπηκαν (censored) το Μήνα 28 αν δεν είχαν εμφανίσει κανένα συμβάν.

Εργαστηριακές αξιολογήσεις

Συνολικά 6/34 (18%) ασθενείς που έλαβαν MabThera από την κλινική δοκιμή θεραπείας συντήρησης ανέπτυξαν ADA. Δεν υπήρξαν εμφανείς τάσεις ή αρνητικές επιπτώσεις της παρουσίας ADA στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα στην κλινική δοκιμή της θεραπείας συντήρησης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μελέτη WA25615 (PePRS) ήταν μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης, μονού σκέλους, μη ελεγχόμενη μελέτη σε 25 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας ≥ 2 έως <18 ετών) με σοβαρή, ενεργό GPA ή MPA. Η μέση ηλικία των ασθενών στη μελέτη ήταν: 14 έτη (εύρος: 6-17 έτη) και η πλειοψηφία των ασθενών (20/25 [80%]) ήταν γυναίκες. Συνολικά 19 ασθενείς (76%) είχαν GPA και 6 ασθενείς (24%) είχαν MPA κατά την έναρξη. Δεκαοκτώ ασθενείς (72%) είχαν νεοδιαγνωσθέντα ασθένεια κατά την έναρξη στη μελέτη (13 ασθενείς με GPA και 5 ασθενείς με MPA) και 7 ασθενείς είχαν υποτροπιάζουσα νόσο (6 ασθενείς με GPA και 1 ασθενής με MPA).

Ο σχεδιασμός της μελέτης περιελάμβανε μια αρχική φάση επαγωγής ύφεσης 6 μηνών με μια ελάχιστη παρακολούθηση 18 μηνών, έως μέγιστη διάρκεια 54 μηνών (4,5 έτη) συνολικά. Οι ασθενείς έπρεπε να λάβουν τουλάχιστον 3 δόσεις ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης (30 mg/kg/ημέρα, που δεν υπερβαίνει το 1 g/ημέρα) πριν από την πρώτη ενδοφλέβια έγχυση MabThera. Εάν ενδεικνυόταν κλινικά, θα μπορούσαν να χορηγηθούν επιπλέον ημερήσιες δόσεις (έως τρεις) ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης. Η αγωγή της επαγωγής ύφεσης αποτελούνταν από τέσσερις, εφάπαξ εβδομαδιαίως, ενδοφλέβιες εγχύσεις MabThera σε δόση 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, τις ημέρες της μελέτης 1, 8, 15 και 22, σε συνδυασμό με από του στόματος πρεδνιζολόνη ή πρεδνιζόνη 1 mg/kg/ημέρα (μέγιστο 60 mg/ημέρα), με σταδιακή μείωση της δοσολογίας σε 0.2 mg/kg/ημέρα κατ'ελάχιστο (μέγιστο 10 mg/ημέρα) μέχρι το Μήνα 6. Μετά τη φάση επαγωγής ύφεσης, οι ασθενείς θα μπορούσαν να λάβουν, κατά την κρίση του ερευνητή, επόμενες εγχύσεις MabThera τον 6^ο ή μετά τον 6^ο Μήνα, ώστε να

διατηρήσουν την ύφεση κατά PVAS και να ελέγξουν την ενεργότητα της νόσου (συμπεριλαμβανομένης της προοδευτικής νόσου ή της υποτροπής) ή να επιτύχουν την πρώτη ύφεση.

Και οι 25 ασθενείς ολοκλήρωσαν και τις τέσσερις, εφάπαξ εβδομαδιαίως, ενδοφλέβιες εγχύσεις για τη φάση επαγωγής της ύφεσης των 6 μηνών. Συνολικά, 24 από τους 25 ασθενείς ολοκλήρωσαν τουλάχιστον 18 μήνες παρακολούθησης.

Οι στόχοι αυτής της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας, των φαρμακοκινητικών (ΦΚ) παραμέτρων και της αποτελεσματικότητας του MabThera σε παιδιατρικούς ασθενείς με GPA και MPA (ηλικίας ≥ 2 έως <18 ετών). Οι στόχοι αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν διερευνητικοί και αξιολογήθηκαν κυρίως με τη χρήση της Βαθμολογίας Ενεργότητας της Παιδιατρικής Αγγειίτιδας (PVAS) (Πίνακας 21).

Αθροιστική δόση Γλυκοκορτικοειδούς (IV και από του στόματος) έως το Μήνα 6:

Είκοσι τέσσερις από τους 25 ασθενείς (96%) στη Μελέτη WA25615 πέτυχαν σταδιακή μείωση του από του στόματος γλυκοκορτικοστεροειδούς σε 0.2 mg/kg/ημέρα (ή λιγότερο από ή ίσο με 10 mg/ημέρα, οποιοδήποτε ήταν χαμηλότερο) κατά το Μήνα 6 ή μέχρι το Μήνα 6, κατά τη διάρκεια της σταδιακής μείωσης του στεροειδούς, όπως είχε οριστεί από το πρωτόκολλο.

Μια μείωση της διάμεσης συνολικής, από του στόματος χορήγησης, γλυκοκορτικοειδούς παρατηρήθηκε από την Εβδομάδα 1 (διάμεση = 45 mg ισοδύναμη δόση πρεδνιζόνης [IQR: 35-60]) στο Μήνα 6 (διάμεση = 7,5 mg [IQR: 4-10], η οποία διατηρήθηκε στη συνέχεια το Μήνα 12 (διάμεση = 5 mg [IQR: 2-10]) και το Μήνα 18 (διάμεση = 5 mg [IQR: 1-5])).

Επακόλουθη θεραπεία

Κατά τη διάρκεια της Συνολικής Περιόδου Μελέτης, οι ασθενείς έλαβαν μεταξύ 4 και 28 εγχύσεων MabThera (έως 4,5 έτη [53,8 μήνες]). Οι ασθενείς έλαβαν έως και 375 mg/m² x 4 MabThera, περίπου κάθε 6 μήνες, κατά την κρίση του ερευνητή. Συνολικά, 17 από τους 25 ασθενείς (68%) έλαβαν επιπλέον θεραπεία με rituximab κατά τον 6^ο ή μετά τον 6^ο Μήνα, μέχρι το κοινό Close-out, 14 από αυτούς τους 17 ασθενείς έλαβαν επιπλέον θεραπεία με rituximab μεταξύ του Μήνα 6 και του Μήνα 18.

Πίνακας 21 Μελέτη WA25615 (PePRS) – PVAS Ύφεση στο Μήνα 1, 2, 4, 6, 12 και 18

Παρακολούθηση μελέτης	Αριθμός των Ανταποκρινόμενων σε Ύφεση κατά PVAS* (ποσοστό ανταπόκρισης [%]) n=25	95% ΔΕ ^α
Μήνας 1	0	0.0%, 13.7%
Μήνας 2	1 (4.0%)	0.1%, 20.4%
Μήνας 4	5 (20.0%)	6.8%, 40.7%
Μήνας 6	13 (52.0%)	31.3%, 72.2%
Μήνας 12	18 (72.0%)	50.6%, 87.9%
Μήνας 18	18 (72.0%)	50.6%, 87.9%
[*] PVAS 0 και επίτευξη σταδιακής μείωσης της δοσολογίας των γλυκοκορτικοειδών σε 0.2 mg/kg/ημέρα (ή 10 mg/ημέρα, όποιο είναι πιο χαμηλό), τη χρονική στιγμή της αξιολόγησης. ^α τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα είναι διερευνητικά και δεν πραγματοποιήθηκε επίσημη στατιστική δοκιμή για αυτά τα καταληκτικά σημεία Η θεραπεία με MabThera (375 mg/m ² x 4 εγχύσεις) έως το 6 ^ο Μήνα ήταν πανομοιότυπη για όλους τους ασθενείς. Η θεραπεία παρακολούθησης μετά το 6ο Μήνα ήταν κατά την κρίση του ερευνητή.		

Εργαστηριακές αξιολογήσεις

Συνολικά 4/25 ασθενείς (16%) ανέπτυξαν ADA κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου της μελέτης. Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι δεν παρατηρήθηκε τάση στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς θετικούς για ADA.

Δεν υπήρξε εμφανής τάση ή αρνητική επίδραση της παρουσίας ADA στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα στις παιδιατρικές κλινικές δοκιμές για GPA και MPA.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το MabThera σε παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας <2 ετών σε σοβαρή, ενεργό GPA ή MPA. Βλέπε Παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην κοινή πέμφιγα

Μελέτη 1 της PV (Μελέτη ML22196)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του MabThera σε συνδυασμό με βραχείας διάρκειας, χαμηλής δόσης θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή (πρεδνιζόνη) αξιολογήθηκαν σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή πέμφιγα (74 με κοινή πέμφιγα [PV] και 16 με φυλλώδη πέμφιγα [PF]) σε αυτή την τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη. Οι ασθενείς ήταν μεταξύ 19 και 79 ετών και δεν είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες για πέμφιγα. Στον πληθυσμό της κοινής πέμφιγας, 5 (13%) ασθενείς στην ομάδα του MabThera και 3 (8%) ασθενείς στην ομάδα καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης, είχαν μέτρια νόσο και 33 (87%) ασθενείς στην ομάδα του MabThera και 33 (92%) ασθενείς στην ομάδα καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης, είχαν σοβαρή νόσο, σύμφωνα με τη σοβαρότητα της νόσου, όπως αυτή ορίζεται από τα κριτήρια ταξινόμησης του Harman.

Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν με βάση τη σοβαρότητα της νόσου κατά την έναρξη (μέτρια ή σοβαρή) και τυχαιοποιήθηκαν 1: 1 για να λάβουν είτε MabThera και χαμηλή δόση πρεδνιζόνης ή την καθιερωμένη δόση πρεδνιζόνης. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του MabThera έλαβαν αρχική ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg MabThera κατά την Ημέρα 1 της Μελέτης σε συνδυασμό με 0,5 mg / kg / ημέρα από του στόματος πρεδνιζόνη με σταδιακή μείωση της δόσης σε διάστημα 3 μηνών εάν είχαν μέτρια νόσο ή 1 mg / kg / ημέρα από του στόματος πρεδνιζόνη, με σταδιακή μείωση της δόσης σε διάστημα 6 μηνών εάν είχαν σοβαρή νόσο και μια δεύτερη ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg την Ημέρα 15 της Μελέτης. Οι εγχύσεις συντήρησης 500 mg MabThera χορηγήθηκαν στους μήνες 12 και 18. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης, έλαβαν αρχικά 1 mg / kg / ημέρα από του στόματος χορηγούμενη πρεδνιζόνη, η οποία μειώθηκε σε διάστημα 12 μηνών εάν είχαν μέτρια νόσο ή 1,5 mg / kg / ημέρα από του στόματος πρεδνιζόνη, με σταδιακή μείωση της δόσης σε διάστημα 18 μηνών εάν είχαν σοβαρή νόσο. Οι ασθενείς στην ομάδα του MabThera που υποτροπίασαν μπορούσαν να λάβουν μια επιπρόσθετη έγχυση MabThera 1000 mg σε συνδυασμό με επανέναρξη ή κλιμακούμενη δόση πρεδνιζόνης. Οι εγχύσεις συντήρησης και υποτροπής χορηγήθηκαν όχι νωρίτερα από 16 εβδομάδες μετά την προηγούμενη έγχυση.

Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν η πλήρης ύφεση (πλήρης επιθηλιοποίηση και απουσία νέων και/ ή εγκατεστημένων αλλοιώσεων) το Μήνα 24, χωρίς τη χρήση θεραπείας με πρεδνιζόνη για δύο μήνες ή περισσότερο (CRoff για ≥ 2 μήνες).

Αποτελέσματα της Μελέτης 1 της PV

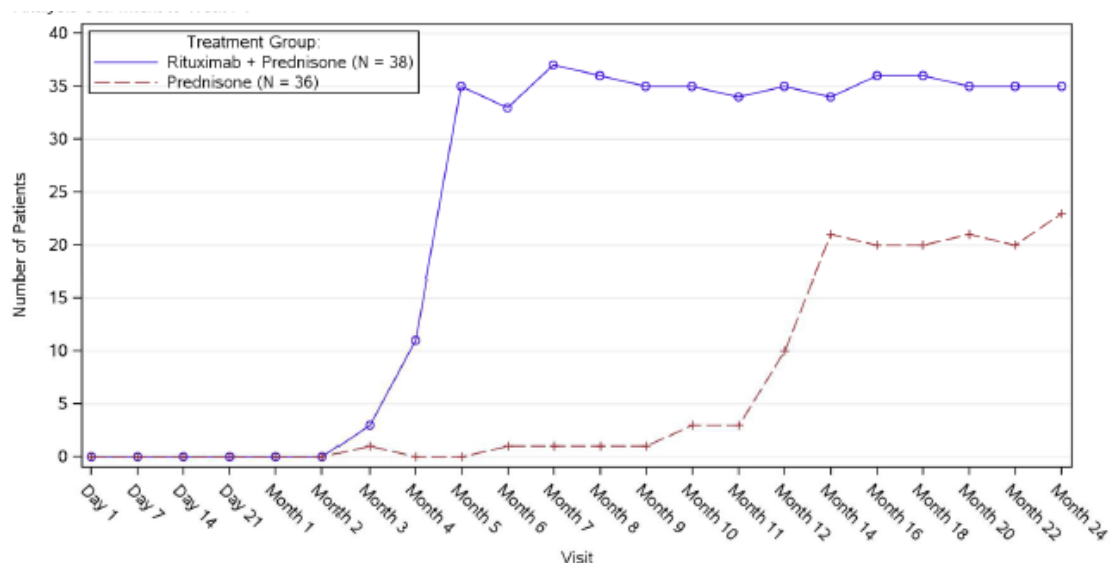
Η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα του MabThera και της χαμηλής δόσης πρεδνιζόνης έναντι της καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης στην επίτευξη CRoff ≥ 2 μήνες, το Μήνα 24, σε ασθενείς με PV (βλ. Πίνακα 22).

Πίνακας 22 Ποσοστό ασθενών με PV που πέτυχαν πλήρη ύφεση, χωρίς θεραπεία με κορτικοστεροειδή για δυο μήνες ή περισσότερο, το Μήνα 24 (Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας, ITT - PV)

	Rituximab + Πρεδνιζόνη N=38	Πρεδνιζόνη N=36	p-value ^a	95% CI ^β
Αριθμός ανταποκριθέντων (ποσοστό ανταπόκρισης [%])	34 (89.5%)	10 (27.8%)	<0.0001	61.7% (38.4, 76.5)
^a p-value is from Fisher's exact test with mid-p correction				
^β 95% confidence interval is corrected Newcombe interval				

Ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν rituximab συν χαμηλή δόση πρεδνιζόνης, και έμειναν χωρίς θεραπεία με πρεδνιζόνη ή σε θεραπεία με ελάχιστη δόση (δόση πρεδνιζόνης 10 mg ή μικρότερη ημερησίως) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν την καθιερωμένη δόση πρεδνιζόνης κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 24 μηνών, δείχνει ότι το MabThera μειώνει την ανάγκη για στεροειδή (Σχήμα 4).

Σχήμα 4 Αριθμός ασθενών χωρίς θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή με θεραπεία ελάχιστης δόσης κορτικοστεροειδών (≤10mg / ημέρα) σε σχέση με την πάροδο του χρόνου



Post-hoc αναδρομική εργαστηριακή αξιολόγηση

Ένα σύνολο 19/34 (56%) ασθενείς με PV που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MabThera, βρέθηκαν θετικοί για ADA αντισώματα στους 18 μήνες. Η κλινική σημασία του σχηματισμού ADA σε ασθενείς με PV που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με MabThera είναι ασαφής.

Μελέτη 2 της PV (Μελέτη WA29330)

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, με ενεργό συγκριτικό παράγοντα, πολυκεντρική μελέτη η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του MabThera σε σύγκριση με τη mycophenolate mofetil (MMF) αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή PV, οι οποίοι λάμβαναν 60-120 mg/ημέρα από του στόματος πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο (1.0-1.5 mg/kg/ημέρα) κατά την ένταξη στη μελέτη με σταδιακή μείωση με στόχο τη δόση των 60 ή 80 mg/ημέρα την Ημέρα 1. Οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση PV κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 24 μηνών και είχαν στοιχεία μέτριας έως σοβαρής ασθένειας (ορίζεται ως συνολική βαθμολογία ενεργότητας Pemphigus Disease Area Index, PDAI, ≥ 15).

Εκατόν τριάντα πέντε ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για θεραπεία με MabThera 1000 mg που χορηγήθηκε την Ημέρα 1, την Ημέρα 15, την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 26 ή από του στόματος MMF 2 g/ημέρα για 52 εβδομάδες, σε συνδυασμό με 60 ή 80 mg από του στόματος πρεδνιζόνη με στόχο τη σταδιακή μείωση σε 0mg/ημέρα πρεδνιζόνης έως την Εβδομάδα 24.

Ο πρωταρχικός στόχος αποτελεσματικότητας αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί την Εβδομάδα 52, η αποτελεσματικότητα του MabThera σε σύγκριση με τη MMF στην επίτευξη σταθερής πλήρους ύφεσης, που ορίζεται ως επίτευξη θεραπείας των βλαβών χωρίς νέες ενεργές βλάβες (δηλ., Βαθμολογία ενεργότητας PDAI 0) ενώ λαμβάνονται 0 mg/ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο και διατηρείται αυτή η ανταπόκριση για τουλάχιστον 16 διαδοχικές εβδομάδες, κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας των 52 εβδομάδων.

Αποτελέσματα της Μελέτης 2 της PV

Η μελέτη κατέδειξε την υπεροχή του MabThera έναντι της MMF σε συνδυασμό με μια θεραπεία σταδιακής μείωσης από του στόματος κορτικοστεροειδών για την επίτευξη CRoff κορτικοστεροειδή ≥ 16 εβδομάδες κατά την Εβδομάδα 52 σε ασθενείς με PV (Πίνακας 19). Η πλειοψηφία των ασθενών στον mITT πληθυσμό ήταν νεοδιαγνωσθέντες (74%) και 26% των ασθενών είχαν εγκατεστημένη νόσο (διάρκεια ασθένειας ≥ 6 μήνες και είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για την PV).

Πίνακας 23 Ποσοστό ασθενών με PV που πέτυχαν σταθερή πλήρη ύφεση, χωρίς θεραπεία με κορτικοστεροειδή για 16 Εβδομάδες ή περισσότερο, την Εβδομάδα 52 (Τροποποιημένος Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας, mITT)

	MabThera (N=62)	MMF (N=63)	Διαφορά (95% CI)	p-value
Αριθμός Ανταποκριθέντων (ποσοστό ανταπόκρισης [%])	25 (40.3%)	6 (9.5%)	30.80% (14.70%, 45.15%)	<0.0001
Νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς	19 (39.6%)	4 (9.1%)		
Ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο	6 (42.9%)	2 (10.5%)		
MMF = Μυκοφαινολάτη Μοφετίλ. CI = Διάστημα Εμπιστοσύνης. Νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς = διάρκεια ασθένειας < 6 μήνες ή χωρίς προηγούμενη θεραπεία για PV. Ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο = διάρκεια ασθένειας ≥ 6 μήνες και έλαβαν προηγούμενη θεραπεία για PV. Η δοκιμή Cochran-Mantel-Haenszel χρησιμοποιείται για το p-value.				

Η ανάλυση όλων των δευτερογενών παραμέτρων (συμπεριλαμβανομένης της αθροιστικής δόσης κορτικοστεροειδών από το στόμα, του συνολικού αριθμού των εξάρσεων της νόσου και της αλλαγής στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, όπως μετράται από τον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής), επιβεβαίωσε τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα του MabThera σε σύγκριση με τη MMF. Οι έλεγχοι για δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ελέγχθηκαν για πολλαπλότητα.

Έκθεση γλυκοκορτικοειδών

Η αθροιστική δόση από του στόματος κορτικοστεροειδούς ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera. Η διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη) αθροιστική δόση πρεδνιζόνης την Εβδομάδα 52 ήταν 2775 mg (450, 22180) στην ομάδα του MabThera σε σύγκριση με 4005 mg (900, 19920) στην ομάδα της MMF ($p = 0,0005$).

Εξάρσεις της νόσου

Ο συνολικός αριθμός εξάρσεων της νόσου ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera σε σύγκριση με τη MMF (6 έναντι 44, $p < 0,0001$) και υπήρχαν λιγότεροι ασθενείς που εμφάνισαν τουλάχιστον μία έξαρση της νόσου (8,1% έναντι 41,3%).

Εργαστηριακές αξιολογήσεις

Έως την Εβδομάδα 52, συνολικά 20/63 (31,7%) (19 που προκλήθηκαν από τη θεραπεία και 1 που ενισχύθηκε από τη θεραπεία) ασθενείς με PV που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MabThera βρέθηκαν θετικοί στον έλεγχο για ADA. Δεν υπήρξε εμφανής αρνητική επίπτωση από την παρουσία των ADA στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα στη Μελέτη 2 της PV.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μη-Hodgkin λέμφωμα ενηλίκων

Βασισμένη σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε 298 ασθενείς με NHL που έλαβαν εφάπαξ ή πολλαπλές εγχύσεις MabThera ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία CHOP (εφαρμοσμένες δόσεις MabThera κυμάνθηκαν από 100 έως 500 mg/m²), οι συνήθεις υπολογισμοί του πληθυσμού μη ειδικής αποβολής (CL₁), ειδικής αποβολής (CL₂) που πιθανώς προέκυψαν από τα B κύτταρα ή από το φορτίο του όγκου και ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος (V₁) ήταν 0,14 L/ημέρα, 0,59 L/ημέρα και 2,7 L/ημέρα, αντίστοιχα. Ο υπολογισμένος διάμεσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής του MabThera ήταν 22 ημέρες (εύρος 6,1 έως 52 ημέρες). Το σύνολο των θετικών κυττάρων CD19 κατά την έναρξη και το μέγεθος των μετρήσιμων καρκινικών βλαβών συντέλεσαν σε μερική μεταβλητότητα της CL₂ του MabThera σε δεδομένα από 161 ασθενείς που έλαβαν 375 mg/m², ως μία ενδοφλέβια έγχυση 4 εβδομαδιαίων δόσεων. Οι ασθενείς με μεγαλύτερο σύνολο θετικών κυττάρων CD19 ή καρκινικές βλάβες είχαν υψηλότερη CL₂. Εντούτοις, ένα μεγάλο μέρος μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων παρέμεινε για την CL₂, μετά από διόρθωση για τα θετικά κύτταρα CD19 ή το μέγεθος της καρκινικής βλάβης. Ο V₁ ποικίλλει με την επιφάνεια σώματος (BSA) και τη θεραπεία με CHOP. Αυτή η μεταβλητότητα του V₁ (27,1 % και 19,0 %) που προκύπτει από το εύρος της BSA (1,53 έως 2,32 m²) και της ταυτόχρονης θεραπείας με CHOP, αντίστοιχα, ήταν σχετικά μικρή. Η ηλικία, το φύλο, η φυλή και η φυσική κατάσταση κατά WHO δεν είχαν επίδραση στη φαρμακοκινητική του MabThera. Αυτή η ανάλυση συνιστά ότι η προσαρμογή δόσης του MabThera με οποιεσδήποτε δοκιμασμένες συμμεταβλητές δεν αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση στη φαρμακοκινητική του μεταβλητότητα.

Το MabThera που χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση στη δόση των 375 mg/m² σε εβδομαδιαία διαστήματα 4 δόσεων σε 203 ασθενείς με NHL μη προθεραπευόμενους με MabThera, απέδωσε μέση C_{max} μετά την τέταρτη έγχυση 486 µg/mL (εύρος, 77,5 έως 996,6 µg/mL). Το rituximab ήταν ανιχνεύσιμο στον ορό των ασθενών 3-6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της τελευταίας θεραπείας.

Μετά τη χορήγηση του MabThera στη δόση των 375 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση σε εβδομαδιαία διαστήματα 4 δόσεων σε 37 ασθενείς με NHL, η μέση C_{max} αυξήθηκε με την κάθε διαδοχική έγχυση να κυμαίνεται από μία μέση τιμή 243 µg/mL (εύρος, 16 – 582 µg/mL) μετά την πρώτη έγχυση έως 550 µg/mL (εύρος, 171 – 1177 µg/mL) μετά την όγδοη έγχυση.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ του MabThera όταν χορηγείται σε 6 εγχύσεις των 375 mg/m² σε συνδυασμό με 6 κύκλους χημειοθεραπείας με CHOP ήταν παρόμοιο με αυτό του MabThera ως μονοθεραπεία.

Παιδιατρικό DLBCL/BL/BAL/BLL

Στην κλινική δοκιμή που μελετά παιδιατρικούς ασθενείς με DLBCL/BL/BAL/BLL, η ΦΚ μελετήθηκε σε ένα υποσύνολο 35 ασθενών ηλικίας 3 ετών και άνω. Η ΦΚ ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων (≥ 3 έως < 12 ετών έναντι ≥ 12 έως < 18 ετών). Μετά από δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις MabThera των 375 mg/m² σε κάθε μία από τις δύο θεραπείες εφόδου (θεραπεία 1 και 2) ακολουθούμενες από μία έγχυση MabThera IV των 375 mg/m² σε κάθε μία από τις θεραπείες εδραίωσης (θεραπείες 3 και 4) η μέγιστη συγκέντρωση ήταν υψηλότερη μετά την τέταρτη έγχυση

(θεραπεία 2) με γεωμετρικό μέσο 347 $\mu\text{g/mL}$ ακολουθούμενο από χαμηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις γεωμετρικού μέσου στη συνέχεια (Θεραπεία 4: 247 $\mu\text{g/mL}$). Με αυτό το δοσολογικό σχήμα, διατηρήθηκαν τα ελάχιστα επίπεδα (γεωμετρικά μέσα: 41,8 $\mu\text{g/mL}$ (προ-δόσης Θεραπεία 2' μετά από 1 θεραπεία), 67,7 $\mu\text{g/mL}$ (προ δόσης Θεραπεία 3, μετά από 2 θεραπείες) και 58,5 $\mu\text{g/mL}$ (προ-δόσης Θεραπεία 4, μετά από 3 θεραπείες)). Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω ήταν 26 ημέρες.

Τα χαρακτηριστικά της ΦΚ του MabThera σε παιδιατρικούς ασθενείς με DLBCL/BL/BAL/BLL ήταν παρόμοια με αυτά που είχαν παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς με NHL.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα στην ηλικιακή ομάδα ≥ 6 μηνών έως <3 ετών, ωστόσο η πρόβλεψη της πληθυσμιακής ΦΚ υποστηρίζει συγκρίσιμη συστηματική έκθεση (AUC , C_{trough}) σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα σε σύγκριση με ≥ 3 έτη (Πίνακας 24). Το μικρότερο αρχικό μέγεθος όγκου σχετίζεται με υψηλότερη έκθεση λόγω κάθαρσης που εξαρτάται λιγότερο από το χρόνο, ωστόσο οι συστηματικές εκθέσεις που επηρεάζονται από διαφορετικά μεγέθη όγκων παραμένουν στην περιοχή έκθεσης που ήταν αποτελεσματική και είχε αποδεκτό προφίλ ασφαλείας.

Πίνακας 24: Προβλεπόμενες ΦΚ Παράμετροι μετά από χορήγηση του δοσολογικού σχήματος του Rituximab σε παιδιατρικό DLBCL/BL/BAL/BLL

Ηλικιακή Ομάδα	≥ 6 μήνες έως < 3 έτη	≥ 3 έως < 12 έτη	≥ 12 έως < 18 έτη
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	47.5 (0.01-179)	51.4 (0.00-182)	44.1 (0.00-149)
$AUC_{1-4 \text{ cycles}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{ημέρα/mL}$)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως διάμεσοι (min – max); C_{trough} είναι προ-δόσης Κύκλος 4.

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Το rituximab χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση στη δόση των 375 mg/m^2 στον πρώτο κύκλο, αυξήθηκε σε 500 mg/m^2 σε κάθε κύκλο για 5 δόσεις σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη και κυκλοφωσφαμίδη σε ασθενείς με ΧΛΛ.

Η μέση C_{max} ($N=15$) ήταν 408 $\mu\text{g/mL}$ (εύρος, 97 – 764 $\mu\text{g/mL}$) μετά την πέμπτη έγχυση 500 mg/m^2 και ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 32 ημέρες (εύρος, 14 – 62 ημέρες).

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Μετά από δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις MabThera σε μία δόση 1000 mg, σε μεσοδιάστημα δύο εβδομάδων, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ήταν 20,8 ημέρες (εύρος, 8,58 έως 35,9 ημέρες), η μέση συστηματική κάθαρση ήταν 0,23 L/ημέρα (εύρος, 0,091 έως 0,67 L/ημέρα) και ο μέσος όγκος κατανομής σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν 4,6 L (εύρος 1,7 έως 7,51 L).

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των ίδιων δεδομένων έδωσε παρόμοιες μέσες τιμές για συστηματική κάθαρση και χρόνο ημίσειας ζωής, 0,26 L/ημέρα και 20,4 ημέρες αντίστοιχα. Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι η BSA και το φύλο ήταν οι πλέον σημαντικές συμμεταβλητές που ερμηνεύουν την μεταξύ των ατόμων μεταβλητότητα στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Μετά την προσαρμογή της BSA, τα άρρενα άτομα είχαν μεγαλύτερο όγκο κατανομής και ταχύτερη κάθαρση από τα θήλεα άτομα. Αυτές οι σχετιζόμενες με το γένος φαρμακοκινητικές διαφορές δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντικές και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεν είναι διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

Η φαρμακοκινητική του rituximab αξιολογήθηκε κατόπιν δύο ενδοφλέβιων (ΕΦ) δόσεων των 500 mg και 1000 mg τις Ημέρες 1 και 15 σε τέσσερις μελέτες. Σε όλες αυτές τις μελέτες, η φαρμακοκινητική του rituximab ήταν ανάλογη της δόσης πάνω από το περιορισμένο εύρος δόσεων που μελετήθηκαν. Η μέση C_{max} για το rituximab στον ορό μετά την πρώτη έγχυση κυμάνθηκε από 157 – 171 $\mu\text{g/mL}$ για 2 x 500 mg δόση και κυμάνθηκε από 298 έως 341 $\mu\text{g/mL}$ για 2 x 1000 mg δόση.

Μετά τη δεύτερη έγχυση, η μέση C_{max} κυμάνθηκε από 183 έως 198 $\mu\text{g/mL}$ για 2 x

500 mg δόση και κυμάνθηκε από 355 έως 404 $\mu\text{g/mL}$ για 2 x 1000 mg δόση. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής κυμάνθηκε από 15 έως 16 μέρες για την ομάδα δόσης 2 x 500 mg και 17 έως 21 μέρες για την ομάδα δόσης 2 x 1000 mg. Η μέση C_{max} ήταν 16 έως 19% υψηλότερη μετά τη δεύτερη έγχυση σε σύγκριση με την πρώτη έγχυση και για τις δύο δόσεις.

Η φαρμακοκινητική του rituximab αξιολογήθηκε κατόπιν δύο ενδοφλέβιων δόσεων των 500 mg με την επαναληπτική αγωγή στο δεύτερο κύκλο. Η C_{max} για rituximab στον ορό μετά την πρώτη έγχυση ήταν 170 έως 175 $\mu\text{g/mL}$ για 2 x 500 mg δόση και 317 έως 370 $\mu\text{g/mL}$ για 2 x 1000 mg δόση. Η C_{max} μετά τη δεύτερη έγχυση, ήταν 207 $\mu\text{g/mL}$ για 2 x 500 mg δόση και κυμάνθηκε από 377 έως 386 $\mu\text{g/mL}$ για τη δόση 2 x 1000 mg. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής μετά τη δεύτερη έγχυση, μετά το δεύτερο κύκλο, ήταν 19 ημέρες για 2 x 500 mg δόση και κυμάνθηκε από 21 έως 22 ημέρες για τη δόση 2 x 1000 mg. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για το rituximab ήταν συγκρίσιμες για τους 2 κύκλους θεραπειών.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι στον ανεπαρκώς ανταποκρινόμενο πληθυσμό σε αντι-TNF αγωγή, μετά από το ίδιο δοσολογικό σχήμα (2 x 1000 mg ενδοφλεβίως, με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων), ήταν παρόμοιες με μία μέση μέγιστη συγκέντρωση στον ορό 369 $\mu\text{g/mL}$ και μέση τιμή χρόνου ημίσειας ζωής της αποβολής 19,2 ημερών.

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA)

Ενήλικος πληθυσμός

Με βάση την φαρμακοκινητική ανάλυση δεδομένων του πληθυσμού σε 97 ασθενείς με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα που έλαβαν 375 mg/m^2 MabThera μία φορά την εβδομάδα για τέσσερις δόσεις, ο εκτιμώμενος διάμεσος χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής αποβολής ήταν 23 ημέρες (εύρος, 9 έως 49 ημέρες). Η μέση κάθαρση του rituximab και ο όγκος κατανομής ήταν 0,313 L/ημέρα (εύρος, 0,116 έως 0,726 L/ημέρα) και 4,50 L (εύρος 2,25 - 7,39 L) αντίστοιχα. Η μέγιστη συγκέντρωση κατά τη διάρκεια των πρώτων 180 ημερών (C_{max}), η ελάχιστη συγκέντρωση την Ημέρα 180 (C_{180}) και η Αθροιστική περιοχή κάτω από την καμπύλη στις 180 ημέρες (AUC180) ήταν (διάμεση [εύρος]) 372.6 (252.3-533.5) $\mu\text{g/mL}$, 2.1 (0-29.3) $\mu\text{g/mL}$ και 10302 (3653-21874) $\mu\text{g/mL} \cdot \text{ημέρες}$, αντίστοιχα. Οι ΦΚ παράμετροι του rituximab σε ενήλικες ασθενείς με GPA και MPA είναι παρόμοιες με αυτές που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση την φαρμακοκινητική ανάλυση δεδομένων του πληθυσμού σε 25 παιδιά (ηλικίας 6-17 ετών) με GPA και MPA, τα οποία έλαβαν 375 mg/m^2 MabThera, μία φορά την εβδομάδα για τέσσερις δόσεις, ο εκτιμώμενος διάμεσος χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής αποβολής ήταν 22 ημέρες (εύρος, 11 έως 42 ημέρες). Η μέση κάθαρση του rituximab και ο όγκος κατανομής ήταν 0.221 L/ημέρα (εύρος, 0.0996 έως 0.381 L/ημέρα) και 2.27 L (εύρος 1.43 έως 3.17 L) αντίστοιχα. Η μέγιστη συγκέντρωση κατά τη διάρκεια των πρώτων 180 ημερών (C_{max}), η ελάχιστη συγκέντρωση την Ημέρα 180 (C_{180}) και η Αθροιστική περιοχή κάτω από την καμπύλη στις 180 ημέρες (AUC180) ήταν (διάμεση [εύρος]) 382.8 (270.6-513.6) $\mu\text{g/mL}$, 0.9 (0-17.7) $\mu\text{g/mL}$ και 9787 (4838-20446) $\mu\text{g/mL} \cdot \text{ημέρες}$, αντίστοιχα. Οι ΦΚ παράμετροι του rituximab σε παιδιατρικούς ασθενείς με GPA ή MPA, ήταν παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων με GPA ή MPA, όταν ελήφθη υπόψη η επίδραση της επιφάνειας σώματος (BSA) στην κάθαρση και στον όγκο των παραμέτρων κατανομής.

Κοινή Πέμφιγα

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι σε ενήλικες ασθενείς με PV, που έλαβαν MabThera 1000 mg τις Ημέρες 1, 15, 168, και 182 συνοψίζονται στον Πίνακα 25.

Πίνακας 25 ΦΚ πληθυσμού σε ενήλικες ασθενείς με PV από τη Μελέτη 2 της PV

Παράμετρος	Κύκλος Έγχυσης	
	1 ^{ος} Κύκλος 1000 mg Ημέρα 1 και Ημέρα 15 N=67	2 ^{ος} Κύκλος 1000 mg Ημέρα 168 και Ημέρα 182 N=67
Τελικός χρόνος ημίσειας ζωής (ημέρες) Διάμεσος (Εύρος)	21.0 (9.3-36.2)	26.5 (16.4-42.8)
Κάθαρση (L/ημέρα) Μέση (Εύρος)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Κεντρικός Όγκος Κατανομής (L) Μέσος (Εύρος)	3.52 (2.48-5.22)	3.52 (2.48-5.22)

Μετά τις δύο πρώτες χορηγήσεις rituximab (τις Ημέρες 1 και 15, που αντιστοιχούν στον κύκλο 1), οι ΦΚ παράμετροι του rituximab σε ασθενείς με PV ήταν παρόμοιες με αυτές των ασθενών με GPA/MPA και των ασθενών με PA. Μετά τις δύο τελευταίες χορηγήσεις (την Ημέρα 168 και 182, που αντιστοιχούν στον κύκλο 2), η κάθαρση του rituximab μειώθηκε, ενώ ο κεντρικός όγκος κατανομής παρέμεινε αμετάβλητος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το rituximab έχει αποδειχθεί ότι είναι εξαιρετικά ειδικό για το αντιγόνο CD20 των B κυττάρων. Σε μελέτες τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus, δεν παρατηρήθηκε καμία άλλη επίδραση, εκτός από την αναμενόμενη φαρμακολογική μείωση των B κυττάρων στο περιφερικό αίμα και στο λεμφικό ιστό.

Έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της ανάπτυξης σε πιθήκους cynomolgus σε δόσεις μέχρι και 100 mg/kg (θεραπεία τις ημέρες 20-50 της κύησης) και δεν αποκάλυψαν καμία ένδειξη τοξικότητας για το έμβryo λόγω του rituximab. Ωστόσο, παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη φαρμακολογική μείωση των B κυττάρων στα λεμφοειδή όργανα των εμβρύων, η οποία επέμεινε στη μεταγεννητική περίοδο και συνοδεύτηκε από μείωση των επιπέδων της IgG των αντίστοιχων νεογνών ζώων. Ο αριθμός των B κυττάρων επανήλθε στις φυσιολογικές τιμές στα συγκεκριμένα ζώα μέσα σε 6 μήνες από τη γέννησή τους και δεν επέδρασε αρνητικά στην αντίδραση στην ανοσοποίηση.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι καθιερωμένοι έλεγχοι για να διερευνηθεί η μεταλλαξιογένεση, καθώς οι έλεγχοι αυτού του είδους δεν αφορούν το συγκεκριμένο μόριο. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για να θεμελιωθεί το δυναμικό καρκινογένεσης του rituximab. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες για να προσδιοριστούν οι επιδράσεις του rituximab στη γονιμότητα. Σε γενικές μελέτες τοξικότητας σε πιθήκους της οικογένειας cynomolgus δεν έχουν παρατηρηθεί επιβλαβείς επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα πιθήκων αρσενικού ή θηλυκού γένους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό νάτριο (E331)
Πολυσορβικό 80 (E433)
Χλωριούχο νάτριο
Υδροξείδιο νατρίου (για ρύθμιση του pH) (E524)
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) (E507)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν παρατηρήθηκαν ασυμβατότητες ανάμεσα στο MabThera και τους σάκους από χλωριούχο πολυβινύλιο ή πολυαιθυλένιο ή τα συστήματα έγχυσης.

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
3 έτη

Αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν

- Μετά από άσηπτη αραιώση σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου
Το παρασκευασθέν προς έγχυση διάλυμα του MabThera σε 0,9% διάλυμα χλωριούχου νατρίου είναι φυσικώς και χημικώς σταθερό για 30 ημέρες στους 2 °C – 8 °C και για επιπλέον 24 ώρες σε $\leq 30^{\circ}\text{C}$.

- Μετά από άσηπτη αραιώση σε διάλυμα D-γλυκόζης
Το παρασκευασθέν προς έγχυση διάλυμα του MabThera σε 5 % διάλυμα D-γλυκόζης είναι φυσικώς και χημικώς σταθερό για 24 ώρες στους 2 °C – 8 °C και για επιπλέον 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Από μικροβιολογική άποψη, το παρασκευασθέν προς έγχυση διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C - 8 °C, εκτός εάν η αραιώση έγινε κάτω από ελεγχόμενες και πιστοποιημένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

MabThera 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Αχρωμο φιαλίδιο από βοριοπυριτικό γυαλί Τύπου I, με πλαστικό πόμα από επικαλυμμένη φθοριορητίνη και μεμβράνη σφράγισης από φύλλο αλουμινίου με κόκκινο πλαστικό αποσπώμενο καπάκι, που περιέχει 100 mg rituximab σε 10 mL.
Συσκευασία 2 φιαλιδίων.

MabThera 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Άχρωμο φιαλίδιο από βοριοπυριτικό γυαλί Τύπου Ι, με πλαστικό πώμα από επικαλυμμένη φθοριορητίνη και μεμβράνη σφράγισης από φύλλο αλουμινίου με γκρι πλαστικό αποσπώμενο καπάκι, που περιέχει 500 mg rituximab σε 50 mL.

Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το MabThera διατίθεται σε στείρα, ελεύθερα συντηρητικών και πυρετογόνων, φιαλίδια μίας χρήσης.

Χρησιμοποιήστε αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα για να προετοιμάσετε το MabThera.

Αναρροφείστε υπό άσηπτες συνθήκες την απαραίτητη ποσότητα MabThera και αραιώστε μέχρι την υπολογισμένη συγκέντρωση των 1 έως 4 mg/mL rituximab μέσα σε σάκο έγχυσης που περιέχει στείρο, ελεύθερο πυρετογόνων υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %) ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα D-γλυκόζης 5 % σε νερό. Για να αναμίξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο ώστε να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού. Πρέπει να ληφθεί πρόνοια ώστε να διασφαλίζεται η στειρότητα των παρασκευασθέντων διαλυμάτων. Καθώς το φαρμακευτικό προϊόν δεν περιέχει κανένα αντιμικροβιακό συντηρητικό ή βακτηριοστατικούς παράγοντες, πρέπει να εφαρμόζονται άσηπτες συνθήκες. Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει, πριν από τη χορήγηση, να εξετάζονται οπτικώς για την ύπαρξη σωματιδίων και την αλλοίωση του χρώματος.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MabThera 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
EU/1/98/067/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 2 Ιουνίου 1998

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Μαΐου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/en>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MabThera 1400 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL περιέχει 120 mg rituximab.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1400 mg/11,7 mL rituximab.

Το rituximab είναι ένα χμαιοκικό μονοκλωνικό αντίσωμα μυός/ανθρώπου που παράγεται με την τεχνολογία της γενετικής μηχανικής και αντιπροσωπεύει μία γλυκοζυλιωμένη ανοσοσφαιρίνη με σταθερές περιοχές ανθρώπινης IgG1 και αλληλουχίες μεταβλητής περιοχής ελαφρών και βαρέων αλυσών μυϊκής προέλευσης. Το αντίσωμα παράγεται από εναιώρημα καλλιέργειας κυττάρων θηλαστικού (Ωοθήκη κινεζικού κρηκίτου) και καθαρίζεται με χρωματογραφία συγγενείας και ανταλλαγής ιόντων, συμπεριλαμβανομένων διαδικασιών αδρανοποίησης και απομάκρυνσης των ειδικών ιών.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές προς ιριδίζον, άχρωμο προς υποκίτρινο υγρό με pH 5.2 – 5.8 και ωσμωτικότητα 300 - 400 mOsmol/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το MabThera ενδείκνυται σε ενήλικες για το μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL):

Το MabThera ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων ασθενών με οζώδες λέμφωμα σταδίου III-IV σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Η θεραπεία συντήρησης με MabThera ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με οζώδες λέμφωμα οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου.

Το MabThera ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με CD20-θετικό, διάχυτο μη-Hodgkin λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζολόνη).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το MabThera θα πρέπει να χορηγείται κάτω από τη στενή επίβλεψη έμπειρου επαγγελματία της υγείας, και σε ένα περιβάλλον όπου υπάρχουν άμεσα διαθέσιμα πλήρη μέσα ανάνηψης (βλ. παράγραφο 4.4).

Πριν από κάθε χορήγηση του MabThera, θα πρέπει να χορηγείται πάντα προληπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία θα αποτελείται από ένα αντιτυρετικό και ένα αντιισταμινικό, π.χ. παρακεταμόλη και διφαινυδραμίνη.

Εάν το MabThera δεν χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιέχει γλυκοκορτικοειδή για τη θεραπεία του μη-Hodgkin λεμφώματος, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής με γλυκοκορτικοειδή.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera για χρήση σε ενήλικες ασθενείς είναι μία υποδόρια ένεση σε σταθερή δόση των 1400 mg ανεξάρτητα από την επιφάνεια του σώματος του ασθενούς.

Πριν από την έναρξη των υποδόριων ενέσεων του MabThera, όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν λάβει προηγουμένως μία πλήρη δόση MabThera με ενδοφλέβια έγχυση, χρησιμοποιώντας το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν οι ασθενείς δεν ήταν σε θέση να λάβουν μία πλήρη δόση ενδοφλέβιας έγχυσης MabThera πριν από την αλλαγή του σκευάσματος, θα πρέπει να συνεχίσουν τους επόμενους κύκλους με το ενδοφλέβιο σκεύασμα του MabThera μέχρι να χορηγηθεί με επιτυχία η πλήρης ενδοφλέβια δόση.

Επομένως, η αλλαγή στο σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο στον δεύτερο ή στους επόμενους κύκλους της θεραπείας.

Είναι σημαντικό να ελεγχθούν οι ετικέτες του φαρμακευτικού προϊόντος για να διασφαλιστεί ότι χορηγείται στον ασθενή το κατάλληλο σκεύασμα (ενδοφλέβιο ή υποδόριο σκεύασμα) και περιεκτικότητα, όπως έχει συνταγογραφηθεί.

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση και θα πρέπει να δίνεται μόνο μέσω υποδόριας ένεσης. Η περιεκτικότητα των 1400 mg προορίζεται για υποδόρια χρήση μόνο στο μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL).

Οζώδες μη-Hodgkin λέμφωμα

Θεραπεία συνδυασμού

Η συνιστώμενη δόση του MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τη θεραπεία εφόδου σε μη προθεραπευμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα είναι: πρώτος κύκλος με σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, ακολουθούμενο από επόμενους κύκλους με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera, ενιόμενο σε σταθερή δόση 1400 mg ανά κύκλο για έως και 8 κύκλους.

Το MabThera θα πρέπει να χορηγείται στην Ημέρα 1 κάθε κύκλου χημειοθεραπείας, μετά από τη χορήγηση του γλυκοκορτικοειδούς συστατικού της χημειοθεραπείας, εάν εφαρμόζεται.

Θεραπεία συντήρησης

- Μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα

Η συνιστώμενη δόση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera, η οποία χρησιμοποιείται ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα, οι οποίοι έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία εφόδου είναι:

1400 mg μία φορά κάθε 2 μήνες (ξεκινώντας 2 μήνες μετά από την τελευταία δόση της θεραπείας εφόδου) έως την εξέλιξη της νόσου ή για μέγιστο διάστημα δύο ετών (12 χορηγήσεις συνολικά).

- Υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα

Η συνιστώμενη δόση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera, το οποίο χρησιμοποιείται ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα, οι οποίοι έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία εφόδου είναι:

1400 mg μία φορά κάθε 3 μήνες (ξεκινώντας 3 μήνες μετά από την τελευταία δόση της θεραπείας εφόδου) έως την εξέλιξη της νόσου ή για μέγιστο διάστημα δύο ετών (8 χορηγήσεις συνολικά).

Μη-Hodgkin διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα

Το MabThera θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία CHOP. Η συνιστώμενη δόση είναι η εξής: πρώτος κύκλος, σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera: 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, ακολουθούμενος από επόμενους κύκλους με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera, ενιόμενο σε σταθερή δόση των 1400 mg ανά κύκλο. Συνολικά: 8 κύκλοι.

Το MabThera χορηγείται στην Ημέρα 1 κάθε κύκλου χημειοθεραπείας, μετά από την ενδοφλέβια έγχυση του γλυκοκορτικοειδούς συστατικού της CHOP.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MabThera σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα στο μη-Hodgkin διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του MabThera. Όταν το MabThera χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, θα πρέπει να εφαρμόζονται οι συνήθεις μειώσεις της δόσης για τα χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.8).

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του MabThera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Τρόπος χορήγησης

Υποδόριες ενέσεις:

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera 1400 mg θα πρέπει να χορηγείται μόνο ως υποδόρια ένεση, σε διάστημα 5 περίπου λεπτών. Η υποερμική βελόνα της ένεσης πρέπει να προσαρτάται στη σύριγγα αμέσως πριν από τη χορήγηση για να αποφευχθεί η πιθανή απόφραξη της βελόνας.

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera θα πρέπει να ενίεται υποδορίως στο κοιλιακό τοίχωμα και ποτέ σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ερυθρό, έχει εκχυμώσεις, είναι ευαίσθητο, σκληρό ή σε περιοχές με ελιές ή ουλές.

Δεν διατίθενται δεδομένα για την πραγματοποίηση των ενέσεων σε άλλα σημεία του σώματος, επομένως, οι ενέσεις θα πρέπει να περιορίζονται στο κοιλιακό τοίχωμα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera, τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για υποδόρια χορήγηση θα πρέπει να χορηγούνται κατά προτίμηση σε διαφορετικά σημεία.

Εάν η ένεση διακοπεί, μπορεί να συνεχιστεί στην ίδια θέση ή ενδέχεται να χρησιμοποιηθεί άλλο σημείο, ανάλογα με την περίπτωση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε πρωτεΐνες μυϊκής προέλευσης, την υαλουρονιδάση ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Οι πληροφορίες, οι οποίες παρέχονται στην παράγραφο 4.4 αφορούν στη χρήση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera στις εγκεκριμένες ενδείξεις της *Θεραπείας του μη-Hodgkin's λεμφώματος (περιεκτικότητα 1400 mg)* και της *Θεραπείας της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (περιεκτικότητα 1600 mg)*. Για πληροφορίες σχετικά με τις άλλες ενδείξεις, παρακαλείστε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera.

Δεν μπορεί να συνιστάται η χρήση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα σταδίου III-IV οι οποίοι είναι ανθεκτικοί στη χημειοθεραπεία ή είναι σε δεύτερη ή σε επόμενη υποτροπή μετά από τη χημειοθεραπεία, καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια της υποδόριας χορήγησης μία φορά την εβδομάδα.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Η χρήση του MabThera ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα για κάθε νέα ή επιδεινωθέντα νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία που μπορεί να υποδηλώνουν ΠΠΛ. Σε περίπτωση υποψίας ΠΠΛ, η περαιτέρω χορήγηση της δόσης μπορεί να διακοπεί μέχρι να αποκλειστεί το ενδεχόμενο προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ). Ο ιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή ώστε να καθορίσει εάν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και εάν αυτό ισχύει, εάν αυτά τα συμπτώματα είναι πιθανό να υποδηλώνουν ΠΠΛ. Η συμβουλή νευρολόγου θα πρέπει να θεωρείται ως κλινικά ενδεδειγμένη.

Εάν υπάρχουν αμφιβολίες, θα πρέπει να γίνονται περαιτέρω εξετάσεις, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η μαγνητική τομογραφία κατά προτίμηση με σκιαγραφικό, η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA του ιού JC, καθώς και επαναληπτικές νευρολογικές εκτιμήσεις.

Ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα που υποδηλώνουν ΠΠΛ, τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωσιακά, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα). Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να συμβουλευόνται να ενημερώνουν τους συντρόφους ή τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας σχετικά με τη θεραπεία τους, καθώς τα άτομα αυτά ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία ο ασθενής δεν γνωρίζει.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει ΠΠΛ, το MabThera πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Μετά από την αποκατάσταση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ), έχει παρατηρηθεί σταθεροποίηση ή βελτιωμένη έκβαση. Παραμένει άγνωστο εάν ο πρώιμος εντοπισμός της ΠΠΛ και η διακοπή της θεραπείας με το MabThera ενδέχεται να οδηγήσουν σε παρόμοια σταθεροποίηση ή σε βελτιωμένη έκβαση.

Σχετιζόμενες με την έγχυση/χορήγηση αντιδράσεις

Το MabThera σχετίζεται με σχετιζόμενες με την έγχυση/χορήγηση αντιδράσεις, οι οποίες ενδέχεται να σχετίζονται με την απελευθέρωση κυτταροκινών και/ή άλλων χημικών διαμεσολαβητών. Το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ενδέχεται να μην διακρίνεται κλινικά από τις οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Το συγκεκριμένο σύνολο αντιδράσεων, το οποίο περιλαμβάνει το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, το σύνδρομο λύσεως του όγκου και αναφυλακτικές αντιδράσεις και αντιδράσεις

υπερευαισθησίας περιγράφεται στη συνέχεια. Οι αντιδράσεις αυτές δεν σχετίζονται συγκεκριμένα με την οδό χορήγησης του MabThera και μπορούν να παρατηρηθούν με αμφότερα τα σκευάσματα.

Έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με την έγχυση σοβαρές ενέργειες με θανατηφόρο έκβαση κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης του MabThera, με έναρξη η οποία κυμαίνεται μεταξύ 30 λεπτών έως 2 ωρών μετά από την έναρξη της πρώτης ενδοφλέβιας έγχυσης του MabThera. Οι αντιδράσεις αυτές χαρακτηρίζονταν από πνευμονικά συμβάντα και σε ορισμένες περιπτώσεις περιελάμβαναν την ταχεία λύση του όγκου και χαρακτηριστικά συνδρόμου λύσεως του όγκου επιπρόσθετα σε πυρετό, φρίκια, ρίγη, κνίδωση, αγγειοοίδημα και άλλα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.8).

Το σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών χαρακτηρίζεται από σοβαρή δύσπνοια, συχνά συνοδευόμενη από βρογχόσπασμο και υποξία, σε συνδυασμό με πυρετό, φρίκια, ρίγη, κνίδωση και αγγειοοίδημα. Το συγκεκριμένο σύνδρομο ενδέχεται να σχετίζεται με ορισμένα χαρακτηριστικά του συνδρόμου λύσεως όγκου όπως υπερουριχαιμία, υπερκαλσιαιμία, υπασβεστιαιμία, υπερφωσφαταιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη τιμή γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), και ενδέχεται να σχετίζεται με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ενδέχεται να συνοδεύεται από συμβάντα, όπως διάμεση πνευμονική διήθηση ή οίδημα, εμφανή στην ακτινογραφία θώρακα. Το σύνδρομο συχνά εκδηλώνεται μέσα σε μία ή δύο ώρες από την έναρξη της πρώτης έγχυσης. Οι ασθενείς με ιστορικό πνευμονικής ανεπάρκειας ή με διήθηση του πνεύμονα από όγκο ενδέχεται να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο πτωχής έκβασης και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με αυξημένη προσοχή. Η έγχυση πρέπει να διακόπτεται αμέσως στους ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (βλ. παράγραφο 4.2) και θα πρέπει να χορηγείται επιθετική συμπτωματική θεραπεία. Επειδή η αρχική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων ενδέχεται να ακολουθηθεί από επιδείνωση, οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, μέχρι το σύνδρομο λύσεως όγκου και η πνευμονική διήθηση να έχουν αποδράμει ή αποκλεισθεί. Μετά από την πλήρη ύφεση των σημείων και συμπτωμάτων, η περαιτέρω θεραπεία των ασθενών σπάνια έχει ως αποτέλεσμα την επανεμφάνιση σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου ή μεγάλο αριθμό ($\geq 25 \times 10^9/L$) κυκλοφορούντων κακοήθων κυττάρων, οι οποίοι ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ιδιαίτερα σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με εξαιρετικά μεγάλη προσοχή. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται πολύ στενά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εφαρμογής μειωμένου ρυθμού έγχυσης κατά την πρώτη έγχυση ή διαίρεση της δόσης σε δύο μέρες κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου και οποιωνδήποτε επακόλουθων κύκλων, εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων εξακολουθεί να είναι $> 25 \times 10^9/L$.

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση πρωτεϊνών σε ασθενείς, έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Σε αντίθεση με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, οι αληθείς αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονται κατά κανόνα μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της έγχυσης. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα φάρμακα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως επινεφρίνη (αδρεναλίνη), αντιισταμινικά και γλυκοκορτικοειδή, για άμεση χρήση σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης κατά τη χορήγηση του MabThera. Οι κλινικές εκδηλώσεις της αναφυλαξίας ενδέχεται να είναι παρόμοιες με τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (περιγράφεται πιο πάνω). Οι αντιδράσεις που αποδίδονται σε υπερευαισθησία έχουν αναφερθεί λιγότερο συχνά σε σχέση με τις αντιδράσεις που αποδίδονται στο σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Επιπλέον αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ορισμένα περιστατικά ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου, κοιλική μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία.

Επειδή ενδέχεται να παρατηρηθεί υπόταση κατά τη διάρκεια της χορήγησης του MabThera, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αποφυγής χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων 12 ώρες πριν από τη χορήγηση του MabThera.

Έχουν παρατηρηθεί σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των ειδών σε ποσοστό 77% των ασθενών που έλαβαν MabThera (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών με συνοδό υπόταση και βρογχόσπασμο σε ποσοστό 10% των ασθενών) βλ. παράγραφο 4.8. Τα συγκεκριμένα συμπτώματα είναι συνήθως αναστρέψιμα με τη διακοπή της έγχυσης MabThera και τη χορήγηση ενός αντιυπερτασικού, ενός αντιισταμινικού και ενίοτε, οξυγόνου, ενδοφλέβιου φυσιολογικού ορού ή βρογχοδιασταλτικών και γλυκοκορτικοειδών, εφόσον απαιτείται. Παρακαλείστε να διαβάσετε ανωτέρω για το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών για σοβαρές αντιδράσεις.

Σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε έως και το 50% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera σε κλινικές μελέτες. Οι αντιδράσεις, οι οποίες σημειώθηκαν σε διάστημα 24 ωρών από την υποδόρια ένεση αποτελούνταν κυρίως από ερύθημα, κνησμό, εξάνθημα και αντιδράσεις στη θέση της ένεσης όπως είναι ο πόνος, το οίδημα και η ερυθρότητα, και η φύση τους ήταν γενικά ήπια ή μέτρια (1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού) και παροδική.

Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις ήταν πολύ συχνές στους ασθενείς που έλαβαν σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera σε κλινικές μελέτες. Τα συμπτώματα περιελάμβαναν πόνο, οίδημα, σκλήρυνση, αιμορραγία, ερύθημα, κνησμό και εξάνθημα (βλ. παράγραφο 4.8). Ορισμένες τοπικές δερματικές αντιδράσεις σημειώθηκαν σε διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών μετά από την υποδόρια χορήγηση του MabThera. Η πλειοψηφία των τοπικών δερματικών αντιδράσεων που παρατηρήθηκαν μετά από τη χορήγηση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν ήπιες ή μέτριες και υποχώρησαν χωρίς καμία ειδική θεραπεία.

Πριν από την έναρξη των υποδόριων ενέσεων του MabThera, όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν λάβει προηγουμένως μία πλήρη δόση MabThera με ενδοφλέβια έγχυση, χρησιμοποιώντας το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης σχετιζόμενης με τη χορήγηση αντίδρασης παρατηρείται γενικά στον κύκλο ένα. Η έναρξη της θεραπείας με ενδοφλέβια έγχυση MabThera θα επέτρεπε τον καλύτερο χειρισμό των αντιδράσεων χορήγησης επιβραδύνοντας ή σταματώντας την ενδοφλέβια έγχυση.

Εάν οι ασθενείς δεν ήταν σε θέση να λάβουν μία πλήρη δόση ενδοφλέβιας έγχυσης MabThera πριν από την αλλαγή του σκευάσματος, θα πρέπει να συνεχίσουν τους επόμενους κύκλους με το ενδοφλέβιο σκεύασμα του MabThera μέχρι να χορηγηθεί με επιτυχία η πλήρης ενδοφλέβια δόση. Επομένως, η αλλαγή στο σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο στο δεύτερο ή τους επόμενους κύκλους της θεραπείας.

Όπως και με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης, το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου υπάρχουν πλήρη μέσα ανάνηψης άμεσα διαθέσιμα και κάτω από τη στενή επίβλεψη έμπειρου επαγγελματία της υγείας. Θα πρέπει να χορηγείται πάντα προληπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία αποτελείται από ένα αναλγητικό/αντιυπερτασικό και ένα αντιισταμινικό πριν από κάθε δόση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera. Πρέπει να εξετάζεται, επίσης, το ενδεχόμενο χορήγησης προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής με γλυκοκορτικοειδή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών μετά από την υποδόρια χορήγηση του MabThera. Ενδέχεται να απαιτείται μεγαλύτερο διάστημα σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να επικοινωνήσουν αμέσως με τον θεράποντα ιατρό τους, εάν τα συμπτώματα είναι δηλωτικά σοβαρής υπερευαισθησίας ή εάν σημειωθεί σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών οποιαδήποτε στιγμή μετά από τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Καρδιακές διαταραχές

Σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με MabThera έχουν παρουσιαστεί στηθάγχη, καρδιακές αρρυθμίες, όπως κολλικός πτερυγισμός και μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια και/ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επομένως, οι ασθενείς με ιστορικό καρδιοπάθειας και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Αιματολογικές τοξικότητες

Παρόλο που το MabThera ως μονοθεραπεία δεν είναι μυελοκατασταλτικό, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησής του ως θεραπεία σε ασθενείς με αριθμό ουδετεροφίλων $< 1,5 \times 10^9/L$ και/ή αιμοπεταλίων $< 75 \times 10^9/L$ καθώς η κλινική εμπειρία σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένη. Το MabThera έχει χρησιμοποιηθεί σε 21 ασθενείς, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών και σε άλλες ομάδες κινδύνου με ενδεχομένως μειωμένη λειτουργία του μυελού των οστών χωρίς να προκαλέσει μυελοτοξικότητα.

Θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικές γενικές αιματολογικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera.

Λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων, μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera (βλ. παράγραφο 4.8). Το MabThera δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή λοίμωξη (πχ. φυματίωση, σηψαιμία και ευκαιριακές λοιμώξεις, βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ιατροί θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί όταν εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης του MabThera σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών ή χρόνιων λοιμώξεων ή προϋπαρχουσών καταστάσεων, οι οποίες ενδέχεται να προδιαθέτουν περαιτέρω τους ασθενείς σε σοβαρή λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας B, σε ασθενείς που λάμβαναν το MabThera, συμπεριλαμβανομένων αναφορών κεραυνοβόλου ηπατίτιδας με θανατηφόρο έκβαση. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών εκτέθηκε επίσης σε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Ο έλεγχος για τον ιό της Ηπατίτιδας B (HBV) θα πρέπει να διεξάγεται σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της αγωγής με MabThera. Αυτός θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει τουλάχιστον ανίχνευση HBsAg και ανίχνευση HBcAb. Ο έλεγχος μπορεί να συμπεριλαμβάνει και άλλους κατάλληλους δείκτες σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό ηπατίτιδα B δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με MabThera. Οι ασθενείς που είναι ορολογικά θετικοί για ηπατίτιδα B (είτε για HBsAg είτε για HBcAb) θα πρέπει να συμβουλευούνται ειδικούς ηπατολόγους πριν από την έναρξη της αγωγής και θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα, ώστε να προλαμβάνεται η επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΜΛ) κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης του MabThera στο μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL) (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των ασθενών είχε λάβει rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή στο πλαίσιο μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εντεροϊικής μηνιγγοεγκεφαλίτιδας συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, μετά τη χρήση του rituximab.

Ψευδώς αρνητικός ορολογικός έλεγχος λοιμώξεων

Λόγω του κινδύνου ψευδώς αρνητικού ορολογικού ελέγχου λοιμώξεων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά διαγνωστικά εργαλεία σε περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα ενδεικτικά σπάνιας λοιμώδους νόσου π.χ. ιού του Δυτικού Νείλου και νευρομυορρελίων.

Ανοσοποίηση

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς, μετά από θεραπεία με MabThera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με NHL και ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται. Οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με MabThera μπορούν να λάβουν εμβόλια μη ζώντων ιών, εντούτοις, με τα εμβόλια μη ζώντων ιών, τα ποσοστά ανταπόκρισης ενδέχεται να μειωθούν. Σε μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη, οι ασθενείς με υποτροπιάζον χαμηλής κακοήθειας NHL που έλαβαν μονοθεραπεία με σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, όταν συγκρίθηκαν με υγιή άτομα του σκέλους ελέγχου, τα οποία δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή, είχαν μικρότερο ποσοστό ανταπόκρισης σε εμβολιασμό με αναμνηστικό εμβολιασμό με αντιγόνο τετάνου (16% έναντι 81%), και το νεοαντιγόνο Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% έναντι 69% όταν εκτιμάται για >2 φορές αύξηση του τίτλου του αντισώματος).

Ο μέσος όρος προθεραπευτικών τίτλων αντισωμάτων έναντι μίας ομάδας αντιγόνων (πνευμονία από στρεπτόκοκκο, γρίπη Α, ιός παρωτίτιδας, ιός ερυθράς, ανεμευλογιά) διατηρήθηκε για τουλάχιστον 6 μήνες μετά από τη θεραπεία με MabThera.

Δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, όπως είναι η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (Σύνδρομο Lyell) και το σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιου συμβάντος, όπου υπάρχει υποψία σχέσης με το με το MabThera, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Έκδοχα

Αυτό το φάρμακο περιέχει 7,02 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 15 mL, που ισοδυναμεί με 0,6 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επί του παρόντος, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τις πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με το MabThera.

Η συγχρόνηση με MabThera δεν έδειξε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της φλουδαραβίνης ή της κυκλοφωσφαμίδης. Επιπλέον, δεν υπήρξε καμία εμφανής επίδραση της φλουδαραβίνης και της κυκλοφωσφαμίδης στη φαρμακοκινητική του MabThera.

Οι ασθενείς με τίτλους ανθρώπινων αντισωμάτων έναντι των πρωτεϊνών από μυ (HAMA) ή αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (ADA) ενδέχεται να εμφανίσουν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας όταν λαμβάνουν άλλα μονοκλωνικά αντισώματα για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου παραμονής του rituximab σε ασθενείς με εξάλειψη Β κυττάρων, οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 12 μήνες μετά από τη θεραπεία με MabThera.

Κύηση

Οι IgG ανοσοσφαιρίνες είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό.

Δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές τα επίπεδα των Β κυττάρων σε ανθρώπινα νεογνά μετά από τη έκθεση της μητέρας σε MabThera. Δεν υπάρχουν επαρκή και καλά ελεγχόμενα στοιχεία από μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Ωστόσο, η παροδική εξάλειψη των Β κυττάρων και η λεμφοπενία έχουν αναφερθεί σε ορισμένα βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες, οι οποίες εκτέθηκαν στο rituximab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Γι' αυτούς τους λόγους, το MabThera δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες εκτός εάν το πιθανό όφελος υπερβαίνει τον ενδεχόμενο κίνδυνο.

Θηλασμός

Περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την απέκκριση του rituximab στο μητρικό γάλα υποδηλώνουν πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις rituximab στο γάλα (σχετική δόση βρέφους μικρότερη από 0,4%). Λίγες περιπτώσεις παρακολούθησης θηλαζόντων βρεφών περιγράφουν φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη έως και τα 2 έτη. Ωστόσο, καθώς αυτά τα δεδομένα είναι περιορισμένα και οι μακροπρόθεσμες εκβάσεις των θηλαζόντων βρεφών παραμένουν άγνωστες, δε συνιστάται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με rituximab και βέλτιστα για 6 μήνες μετά τη θεραπεία με rituximab.

Γονιμότητα

Οι μελέτες σε ζώα δεν αποκάλυψαν επιβλαβείς επιδράσεις του rituximab ή της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης υαλουρονιδάσης (rHuPH20) στα αναπαραγωγικά όργανα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του MabThera στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, παρόλο που η φαρμακολογική δράση και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα υποδεικνύουν ότι το MabThera θα μπορούσε να ασκήσει καμία ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πληροφορίες, οι οποίες παρέχονται σε αυτή την παράγραφο αφορούν στη χρήση του MabThera στην ογκολογία.

Για πληροφορίες σχετικά με τις αυτοάνοσες ενδείξεις, παρακαλείστε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera.

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος ανάπτυξης, το προφίλ ασφάλειας του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν συγκρίσιμο με αυτό του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης εξαιρουμένων των τοπικών δερματικών αντιδράσεων.

Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων στη θέση της ένεσης, ήταν πολύ συχνές στους ασθενείς που έλαβαν σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera. Στη φάση 3 δοκιμή SABRINA (BO22334), αναφέρθηκαν τοπικές δερματικές αντιδράσεις σε έως και το 20% των ασθενών που έλαβαν υποδορίως χορηγούμενο MabThera. Οι συχνότερες τοπικές δερματικές αντιδράσεις στο σκέλος με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν ερύθημα στη θέση ένεσης (13%), άλγος στη θέση ένεσης (7%) και οίδημα στη θέση ένεσης (4%). Τα συμβάματα τα οποία παρατηρήθηκαν μετά από την υποδόρια χορήγηση ήταν ήπια ή μέτρια, εξαιρουμένου ενός ασθενούς, ο οποίος ανέφερε μία τοπική δερματική αντίδραση έντασης Βαθμού 3 (εξάνθημα στη θέση ένεσης) μετά από την πρώτη υποδόρια χορήγηση MabThera (Κύκλος 2). Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις οποιουδήποτε βαθμού στο σκέλος του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν συχνότερες κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου υποδόριας χορήγησης (Κύκλος 2), με ακόλουθες εκείνες κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύκλου και η επίπτωση μειώθηκε με τις επακόλουθες ενέσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με τη χρήση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera

Ο κίνδυνος των σχετιζόμενων με τη χορήγηση οξέων αντιδράσεων που συνδέονταν με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera εκτιμήθηκε σε δύο ανοικτές μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με οξώδες λέμφωμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου και συντήρησης (SABRINA/BO22334) και κατά τη διάρκεια μόνο της θεραπείας συντήρησης (SparkThera/BP22333). Στη SABRINA, σοβαρές σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις (≥ 3 ου βαθμού) αναφέρθηκαν σε δύο ασθενείς (2%) μετά από τη χορήγηση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera. Τα συγκεκριμένα συμβάματα ήταν Βαθμού 3 εξάνθημα στη θέση ένεσης και ξηροστομία. Στη SparkThera, δεν αναφέρθηκαν σοβαρές σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με τη χρήση του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera

Εμπειρία από το μη-Hodgkin λέμφωμα και τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του MabThera στο μη-Hodgkin λέμφωμα και τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία βασίζεται σε δεδομένα ασθενών από κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς έλαβαν αγωγή είτε με μονοθεραπεία MabThera (ως θεραπεία εφόδου ή θεραπεία συντήρησης κατόπιν αγωγής εφόδου) είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, οι οποίες εκδηλώθηκαν στην πλειοψηφία των ασθενών κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση συμπτωμάτων μειώνεται σημαντικά με τις επακόλουθες εγχύσεις και είναι μικρότερη του 1% μετά από οκτώ δόσεις MabThera.

Περιστατικά λοιμώξεων (κυρίως βακτηριακών και ιογενών) εκδηλώθηκαν σε περίπου 30-55 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με NHL και σε 30-50 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικής δοκιμής σε ασθενείς με ΧΛΛ.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ή παρατηρήθηκαν συχνότερα ήταν οι εξής:

- Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, του συνδρόμου λύσεως του όγκου), βλ. παράγραφο 4.4.
- Λοιμώξεις, βλ. παράγραφο 4.4.
- Καρδιαγγειακές διαταραχές, βλ. παράγραφο 4.4.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν, συμπεριλαμβάνουν την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β και την ΠΠΛ (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το MabThera, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που εντοπίστηκαν μόνο κατά τη διάρκεια εμπειρίας μετά την κυκλοφορία και για εκείνες που η συχνότητα δεν μπόρεσε να προσδιοριστεί, παρατίθενται στη συνέχεια στην κατηγορία «μη γνωστές», βλέπε υποσημειώσεις.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες , που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά από την κυκλοφορία σε ασθενείς με NHL και ΧΛΛ, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με MabThera ως μονοθεραπεία/θεραπεία συντήρησης ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

MedDRA Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	βακτηριακές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις, *βρογχίτιδα	σηψαιμία, *πνευμονία, *εμπύρετη λοιμώξη, *έρπης ζωστήρας, *λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος, μυκητιάσεις, λοιμώξεις άγνωστης αιτιολογίας, *οξεία βρογχίτιδα, *παραρρινοκολ- πίτιδα, ηπατίτιδα B ¹		σοβαρή ιογενής λοιμώξη ² , πνευμονία από pneumocystis jirovecii	προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλο πάθεια	εντεροϊκή μηνιγγοεγκεφ αλίτιδα ^{2,3}
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	ουδετερο- πενία, λευκοπενία, *εμπύρετη ουδετεροπε- νία, *θρομβοπε- νία	αναιμία, *πανκυτταροπε- νία, *κοκκιοκυτταρο- πενία	διαταραχές πληκτικότητας, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λεμφαδενο- πάθεια		παροδική αύξηση των επιπέδων IgM ορού ⁴	όψιμη ουδετεροπε- νία ⁴
Διαταραχές του ανοσοποιητι- κού συστήματος	σχετιζόμε- νες με την έγχυση αντιδρά- σεις ⁵ , αγγειοοίδη- μα	υπερευαισθησία		αναφυλαξία	σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρω- σης κυτταροκινών ⁵ , ορονοσία	οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία σχετιζόμενη με την έγχυση ⁵
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		υπεργλυκαιμία, μείωση σωματικού βάρους, οίδημα περιφερικό, οίδημα προσώπου, αυξημένη LDH, υπασβεσταιμία				
Ψυχιατρικές διαταραχές			κατάθλιψη, νευρική δυσγένεση			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		παραίσθησία, υπαισθησία, διέγερση, αϋπνία, αγγειοδιαστολή, ζάλη, άγχος			περιφερική νευροπάθεια, πάρεση προσωπικού νεύρου ⁶	κρανιακή νευροπάθεια, απώλεια των άλλων αισθήσεων ⁶
Διαταραχές οφθαλμικές		διαταραχή δακρύρροιας, επιπεφυκίτιδα			σοβαρή απώλεια της όρασης ⁶	

MedDRA Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		εμβοές, ωταλγία				απώλεια ακοής ⁶
Καρδιακές διαταραχές		⁺ έμφραγμα μυοκαρδίου ⁵ και ⁷ , αρρυθμία, ⁺ κολλπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, ⁺ καρδιακή διαταραχή	⁺ ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας, ⁺ υπερκοιλιακή ή ταχυκαρδία, ⁺ κοιλιακή ταχυκαρδία, ⁺ στηθάγχη, ⁺ ισχαιμία μυοκαρδίου, βραδυκαρδία	σοβαρές καρδιακές διαταραχές ⁵ και ⁷	καρδιακή ανεπάρκεια ⁵ και ⁷	
Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, υπόταση			αγγειίτιδα (κατά κύριο λόγο δερματική), λευκοκυτταρο- κλαστική αγγειίτιδα	
Αναπνευστικές και θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου		βρογχόσπασμος ⁵ , αναπνευστική νόσος, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, αυξημένος βήχας, ρινίτιδα	άσθμα, αποφρακτική βρογχιολίτιδα , διαταραχή πνεύμονα, υποξία	διάμεση πνευμονοπά- θεια ⁸	αναπνευστική ανεπάρκεια ⁵	διήθηση πνεύμονα
Γαστρεντερικ- ές διαταραχές	ναυτία	έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσφαγία, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ανορεξία, ερεθισμός του λαιμού	διόγκωση κοιλίας		γαστρεντερική διάτρηση ⁸	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα, ⁺ αλωπεκία	κνίδωση, εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις, ⁺ διαταραχή δέρματος			σοβαρές πομφολυγώδεις δερματικές αντιδράσεις, σύνδρομο Stevens- Johnson τοξική επιδερμική νεκρόλυση (Σύνδρομο Lyell) ⁸	
Διαταραχές του μυοσκελετικού ύ συστήματος και του συνδετικού ιστού		υπερτονία, μυαλγία, αρθραλγία, οσφυαλγία, αυχεναλγία, άλγος				
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού ύ συστήματος					νεφρική ανεπάρκεια ⁵	

MedDRA Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	πυρετός, φρίκια, εξασθένηση, κεφαλαλγία	πόνος από όγκο, εξάψεις, αίσθημα κακουχίας, σύνδρομο ψύχους, +κόπωση, +ρίγη, +πολυοργανική ανεπάρκεια ⁵	πόνος στο σημείο της έγχυσης			
Παρακλινικές εξετάσεις	μειωμένα επίπεδα IgG					
Για κάθε όρο, η μέτρηση της συχνότητας βασίστηκε σε αντιδράσεις όλων των βαθμών (από ήπιες έως σοβαρές), εκτός των όρων που είναι σημειωμένοι με «+» όπου η μέτρηση της συχνότητας βασίστηκε μόνο σε σοβαρές αντιδράσεις (≥3ου βαθμού σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια τοξικότητας NCI). Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις μελέτες ¹ συμπεριλαμβάνει επανεργοποίηση και πρωτογενείς λοιμώξεις. Η συχνότητα βασίζεται σε σχήμα R-FC σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ ² βλ. επίσης την παράγραφο για τη λοίμωξη παρακάτω ³ παρατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία ⁴ βλ. επίσης την παράγραφο για τις αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω ⁵ βλ. επίσης την παράγραφο για τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρακάτω. Σπάνια αναφέρθηκαν θανατηφόρα περιστατικά ⁶ σημεία και συμπτώματα κρανιακής νευροπάθειας. Εμφανίστηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία έως και αρκετούς μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με MabThera ⁷ παρατηρήθηκαν κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενη καρδιακή κατάσταση και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία και σχετίστηκαν κυρίως με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις. ⁸ περιλαμβάνει θανατηφόρα περιστατικά						

Οι παρακάτω όροι έχουν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. Ωστόσο, αναφέρθηκαν σε παρόμοια ή μικρότερη επίπτωση στα σκέλη του MabThera συγκριτικά με τα σκέλη ελέγχου: αιματοτοξικότητα, ουδετεροπενική λοίμωξη, ουρολοίμωξη, διαταραχή αισθητικότητας, πυρεξία.

Σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση αναφέρθηκαν σε περισσότερο από το 50 % των ασθενών σε κλινικές δοκιμές, οι οποίες περιελάμβαναν το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, συνήθως εντός μίας έως δύο ωρών. Αυτά τα συμπτώματα περιελάμβαναν κυρίως πυρετό, φρίκια και ρίγη. Άλλα συμπτώματα περιελάμβαναν εξάψη, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο, έμετο, ναυτία, κνίδωση/εξάνθημα, κόπωση, κεφαλαλγία, ερεθισμό του λαιμού, ρινίτιδα, κνησμό, άλγος, ταχυκαρδία, υπέρταση, υπόταση, δύσπνοια, δυσπεψία, εξασθένηση και χαρακτηριστικά συνδρόμου λύσεως του όγκου. Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (όπως βρογχόσπασμος, υπόταση) εκδηλώθηκαν σε έως και το 12 % των περιστατικών. Επιπλέον αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ορισμένα περιστατικά ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία. Σε μικρότερες ή άγνωστες συχνότητες, οι ασθενείς εμφάνισαν επιδείνωση προϋπαρχουσών καρδιακών καταστάσεων όπως στηθάγχη ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρές καρδιακές διαταραχές (καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή), πνευμονικό οίδημα, πολυοργανική ανεπάρκεια, σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, νεφρική ανεπάρκεια και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση συμπτωμάτων μειώθηκε σημαντικά με τις επόμενες εγχύσεις και είναι <1% των ασθενών έως τον όγδοο κύκλο της θεραπείας με (που περιέχει) MabThera.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Το MabThera προκαλεί μείωση των Β κυττάρων στο 70-80% των ασθενών, αλλά σχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού μόνο σε μειοψηφία των ασθενών.

Υψηλότερη επίπτωση αναφέρθηκε για τοπικές λοιμώξεις Candida και έρπητα ζωστήρα σε τυχαιοποιημένες μελέτες που περιείχαν σκέλος MabThera. Αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις σε περίπου 4% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με MabThera. Συνολικά παρατηρήθηκαν υψηλότερες συχνότητες λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού κατά τη διάρκεια θεραπείας συντήρησης με MabThera για έως και 2 έτη όταν συγκρίθηκε με την παρατήρηση. Δεν αναφέρθηκε αθροιστική τοξικότητα αναφορικά με λοιμώξεις σε περίοδο θεραπείας 2 ετών. Επιπλέον, με τη θεραπεία με MabThera έχουν αναφερθεί άλλες σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις είτε νέες, είτε επανενεργοποιημένες, είτε επιδεινούμενες, ορισμένες εκ των οποίων ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε λάβει MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή στο πλαίσιο μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Παραδείγματα αυτών των σοβαρών ιογενών λοιμώξεων είναι οι λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς έρπητα (Κυτταρομεγαλοϊό, ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (Varicella Zoster Virus) και Ιό Απλού Έρπητα), ιό JC (ΠΠΛ)), εντεροϊό (μηνιγγοεγκεφαλίτιδα) και ιό ηπατίτιδας C (βλ. παράγραφο 4.4.). Σε κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί περιστατικά θανατηφόρας PML μετά από την επιδείνωση της νόσου και την επανάληπτική αγωγή. Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, η πλειοψηφία των οποίων ήταν σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera σε συνδυασμό με κυτταροτοξική θεραπεία. Παρατηρήθηκε εξέλιξη του σαρκώματος Kaposi σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε MabThera με προϋπάρχον σάρκωμα Kaposi. Αυτά τα περιστατικά εκδηλώθηκαν στις μη εγκεκριμένες ενδείξεις και οι ασθενείς ήταν στην πλειοψηφία τους θετικοί σε HIV.

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία 4 εβδομάδων με MabThera, αιματολογικές διαταραχές εκδηλώθηκαν σε μειοψηφία των ασθενών και ήταν συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες. Σοβαρή (3^{ου} και 4^{ου} βαθμού) ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 4,2% των ασθενών, αναιμία αναφέρθηκε στο 1,1% των ασθενών και θρομβοπενία αναφέρθηκε στο 1,7% των ασθενών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με MabThera για έως και 2 έτη, αναφέρθηκαν λευκοπενία (5% έναντι 2%, 3^{ου}/4^{ου} βαθμού) και ουδετεροπενία (10% έναντι 4%, 3^{ου}/4^{ου} βαθμού) σε υψηλότερη επίπτωση συγκριτικά με την παρατήρηση. Η επίπτωση της θρομβοπενίας ήταν μικρή (<1 %, 3^{ου}/4^{ου} βαθμού) και δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των θεραπευτικών σκελών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε μελέτες με MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αναφέρθηκαν συνήθως 3^{ου}/4^{ου} βαθμού λευκοπενία (R-CHOP 88% έναντι CHOP 79%), ουδετεροπενία (R-CVP 24% έναντι CVP 14%, R-CHOP 97% έναντι CHOP 88%) με υψηλότερες συχνότητες συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία μόνο. Ωστόσο, η υψηλότερη επίπτωση της ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera και χημειοθεραπεία δεν σχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία μόνο. Δεν αναφέρθηκαν διαφορές στην επίπτωση της αναιμίας. Αναφέρθηκαν ορισμένα περιστατικά όψιμης ουδετεροπενίας, τα οποία εκδηλώθηκαν σε διάστημα μεγαλύτερο των τεσσάρων εβδομάδων μετά από την τελευταία έγχυση του MabThera.

Στις μελέτες του MabThera σε ασθενείς με μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, έχουν παρατηρηθεί παροδικές αυξήσεις στα επίπεδα IgM ορού μετά από την έναρξη της θεραπείας, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με υπεργλοιοότητα και σχετιζόμενα συμπτώματα. Η παροδική αύξηση της IgM συνήθως επέστρεφε στο αρχικό τουλάχιστον επίπεδο σε διάστημα 4 μηνών.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Καρδιαγγειακές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με μονοθεραπεία MabThera αναφέρθηκαν σε ποσοστό 18,8% των ασθενών με συχνότερα αναφερόμενα συμβάματα να είναι η υπόταση και η υπέρταση. Αναφέρθηκαν περιστατικά αρρυθμίας 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής και της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας) και στηθάγχης κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, η επίπτωση 3^{ου}/4^{ου} βαθμού καρδιακών διαταραχών ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με MabThera και της παρατήρησης. Καρδιακά συμβάματα αναφέρθηκαν ως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

(συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής μαρμαρυγής, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας, της ισχαιμίας του μυοκαρδίου) στο 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με MabThera συγκριτικά με το <1% των ασθενών υπό παρατήρηση. Στις μελέτες αξιολόγησης του MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η επίπτωση των καρδιακών αρρυθμιών 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού, κατά κύριο λόγο των υπερκοιλιακών αρρυθμιών όπως είναι η ταχυκαρδία και ο κοιλιακός περυσισμός/μαρμαρυγή, ήταν υψηλότερη στην ομάδα R-CHOP (14 ασθενείς, 6,9%) συγκριτικά με την ομάδα CHOP (3 ασθενείς, 1,5%). Όλες αυτές οι αρρυθμίες παρατηρήθηκαν είτε στο πλαίσιο μίας έγχυσης MabThera είτε σχετίζονταν με προδιαθεσικές καταστάσεις, όπως είναι ο πυρετός, η λοίμωξη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή η προϋπάρχουσα αναπνευστική και καρδιαγγειακή νόσος. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων R-CHOP και CHOP αναφορικά με την επίπτωση άλλων καρδιακών συμβαμάτων 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας, της νόσου του μυοκαρδίου και των εκδηλώσεων στεφανιαίας νόσου.

Αναπνευστικό σύστημα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας, η έκβαση ορισμένων εκ των οποίων ήταν θανατηφόρα.

Νευρολογικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (φάση θεραπείας εφόδου, η οποία αποτελείται από R-CHOP για οκτώ κύκλους κατά μέγιστο), τέσσερις ασθενείς (2 %), οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με R-CHOP και εμφάνιζαν στο σύνολό τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, εμφάνισαν θρομβοεμβολικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επίπτωση των άλλων θρομβοεμβολικών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Αντίθετα, τρεις ασθενείς (1,5%) εμφάνισαν αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα στην ομάδα CHOP, τα οποία σημειώθηκαν όλα κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)/ συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS). Τα σημεία και συμπτώματα περιελάμβαναν οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, σπασμούς και μεταβολές της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση των PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με την απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είχαν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για τα PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένης της υποκείμενης νόσου του ασθενούς, της υπέρτασης, της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και/ή της χημειοθεραπείας.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Διάτρηση του γαστρεντερολογικού σωλήνα, η οποία οδήγησε σε ορισμένες περιπτώσεις σε θάνατο έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera για τη θεραπεία του λεμφώματος μη-Hodgkin (NHL). Στην πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων, το MabThera χορηγήθηκε με χημειοθεραπεία.

Επίπεδα IgG

Στην κλινική δοκιμή αξιολόγησης της θεραπείας συντήρησης με MabThera σε ανθεκτικό/υποτροπιάζον οζώδες λέμφωμα, τα διάμεσα επίπεδα IgG βρίσκονταν κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) (< 7 g/L) μετά από τη θεραπεία εφόδου σε αμφοτέρους τις ομάδες παρατήρησης και MabThera. Στην ομάδα παρατήρησης, το διάμεσο επίπεδο IgG αυξήθηκε στη συνέχεια πάνω από το LLN, αλλά παρέμεινε σταθερό στην ομάδα του MabThera. Η αναλογία των ασθενών με επίπεδα IgG κάτω του LLN ήταν περίπου 60% στην ομάδα του MabThera καθόλη τη διάρκεια θεραπείας των 2 ετών, ενώ μειώθηκε στην ομάδα παρατήρησης (36% μετά από 2 έτη).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένα εκ των οποίων με θανατηφόρο έκβαση.

Υποπληθυσμοί ασθενών - μονοθεραπεία με MabThera

Ηλικιωμένοι (65 ετών και άνω):

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου όλων των βαθμών και των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου 3^{ου}/4^{ου} βαθμού ήταν παρόμοιες σε ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με νεότερους σε ηλικία ασθενείς (κάτω των 65 ετών).

Ογκώδης νόσος:

Υπήρξε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου 3^{ου}/4^{ου} βαθμού στους ασθενείς με ογκώδη νόσο συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ογκώδη νόσο (25,6% έναντι 15,4%). Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου οποιουδήποτε βαθμού ήταν παρόμοια στις δύο αυτές ομάδες.

Επαναληπτική αγωγή:

Κατά την επαναληπτική αγωγή με περαιτέρω κύκλους MabThera, το ποσοστό των ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν παρόμοιο με το ποσοστό των ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου κατά την αρχική τους έκθεση (οποιοδήποτε βαθμού και ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου 3^{ου}/4^{ου} βαθμού).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Από τις κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους διατίθεται περιορισμένη εμπειρία με δόσεις μεγαλύτερες από την εγκεκριμένη δόση του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera. Η υψηλότερη ενδοφλέβια δόση του MabThera, η οποία έχει μελετηθεί έως σήμερα σε ανθρώπους είναι 5.000 mg (2.250 mg/m²), τα οποία μελετήθηκαν σε μία μελέτη κλιμάκωσης της δόσης σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Δεν εντοπίστηκαν επιπρόσθετα θέματα ασφάλειας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόπτουν αμέσως την έγχυση και να παρακολουθούνται στενά.

Σε τρεις ασθενείς της μελέτης SABRINA (BO22334) του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera, χορηγήθηκε κατά λάθος το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης μέσω της ενδοφλέβιας οδού έως μία μέγιστη δόση ριτουξιμάμπης 2.780 mg, χωρίς δυσμενή επίδραση.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή σφάλματος κατά τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Έχουν αναφερθεί πέντε περιστατικά υπερδοσολογίας με MabThera μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος. Για τα τρία περιστατικά δεν αναφέρθηκε ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι δύο ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν συμπτώματα γριπώδους συνδρομής με δόση 1,8 g rituximab και θανατηφόρος αναπνευστική ανεπάρκεια με δόση 2 g rituximab.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, συζευξείς αντισωμάτων-φαρμάκων, κωδικός ATC: L01FA01

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera περιέχει ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), ένα ένζυμο, το οποίο χρησιμοποιείται για την αύξηση της διασποράς και της απορρόφησης των συγχωρηγούμενων ουσιών, όταν χορηγείται υποδόρια.

Μηχανισμός δράσης

Το rituximab δεσμεύεται ειδικά με το διαμεμβρανικό αντιγόνο, CD20, μία μη-γλυκοζυλιωμένη φωσφοπρωτεΐνη, η οποία εντοπίζεται στα προ-B και ώριμα B λεμφοκύτταρα. Το αντιγόνο εκφράζεται σε ποσοστό >95 % επί του συνόλου των μη-Hodgkin λεμφωμάτων B κυτταρικής σειράς.

Το CD20 εντοπίζεται τόσο στα φυσιολογικά όσο και στα κακοήγη B κύτταρα, όχι όμως και στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, τα προ-B κύτταρα, τα φυσιολογικά πλασματοκύτταρα ή άλλους φυσιολογικούς ιστούς. Το συγκεκριμένο αντιγόνο δεν ενδοκυττώνεται μετά από τη δέσμευσή του με το αντίσωμα και δεν αποπίπτει από την κυτταρική επιφάνεια. Το CD20 δεν κυκλοφορεί στο πλάσμα ως ελεύθερο αντιγόνο και, επομένως, δεν ανταγωνίζεται για τη δέσμευση με το αντίσωμα.

Το τμήμα Fab του rituximab δεσμεύεται στο αντιγόνο CD20 των B λεμφοκυττάρων και το τμήμα Fc μπορεί να επιστρατεύσει ανοσολογικούς δραστικούς μηχανισμούς με σκοπό τη διαμεσολάβηση στη λύση των B κυττάρων. Πιθανοί μηχανισμοί της διαμεσολαβούμενης κυτταρικής λύσεως περιλαμβάνουν την εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα (CDC) κυτταροτοξικότητα που προκύπτει από τη δέσμευση C1q, και την εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταροτοξικότητα μέσω κυτταρικής ανοσίας (ADCC) που προκαλείται από έναν ή περισσότερους από τους Fcγ υποδοχείς της επιφάνειας των κοκκιοκυττάρων, μακροφάγων και NK κυττάρων. Έχει επίσης καταδειχθεί ότι η δέσμευση του rituximab στο CD20 αντιγόνο των B λεμφοκυττάρων προκαλεί κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο αριθμός των περιφερικών B κυττάρων μειώθηκε κάτω του φυσιολογικού μετά από την ολοκλήρωση της χορήγησης της πρώτης δόσης MabThera. Σε ασθενείς υπό θεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες, η ανάκαμψη των B κυττάρων άρχισε μέσα σε 6 μήνες θεραπείας και γενικά επέστρεψε στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 12 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας, αν και σε ορισμένους ασθενείς αυτό μπορεί να διαρκέσει περισσότερο (έως διάμεσο χρόνο ανάκαμψης 23 μηνών μετά από τη θεραπεία εφόδου). Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρατηρήθηκε άμεση εξάλειψη των B κυττάρων στο περιφερικό αίμα μετά από δύο εγχύσεις MabThera 1.000 mg μεταξύ των οποίων μεσολάβησε διάστημα 14 ημερών. Ο αριθμός των B κυττάρων στο περιφερικό αίμα αρχίζει να αυξάνεται από την Εβδομάδα 24 και στοιχεία πολλαπλασιασμού των B κυττάρων παρατηρούνται στην πλειοψηφία των ασθενών μέχρι την Εβδομάδα 40, όταν το MabThera χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης στο μη-Hodgkin λέμφωμα

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης του MabThera στο μη-Hodgkin λέμφωμα βασίζεται σε δεδομένα από μία κλινική δομική φάσης III (SABRINA BO22334) σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα και σε μία μελέτη εύρεσης δόσης/επιβεβαίωσης δόσης φάσης Ib (SparkThera BP22333) σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη BP22333 παρουσιάζονται στην παράγραφο 5.2.

Μελέτη BO22334 (SABRINA)

Μία μελέτη δύο σταδίων, φάσης III, διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη και ανοικτή πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα, για να διερευνηθεί η μη κατωτερότητα του φαρμακοκινητικού προφίλ καθώς και η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera σε συνδυασμό με CHOP ή CVP έναντι του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera σε συνδυασμό με CHOP ή CVP.

Ο στόχος του πρώτου σταδίου ήταν να θεμελιωθεί η δόση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης rituximab, η οποία οδήγησε σε συγκρίσιμα επίπεδα C_{trough} στον ορό για το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera, συγκριτικά με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, όταν

χορηγήθηκαν στο πλαίσιο αγωγής εφόδου κάθε 3 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.2). Στο Στάδιο 1 εντάχθηκαν μη προθεραπευμένοι ασθενείς (n=127) οι οποίοι είχαν CD20-θετικό, Οζώδες Λέμφωμα (FL) 1^{ου}, 2^{ου} ή 3^α Βαθμού.

Ο στόχος του σταδίου 2 ήταν η παροχή επιπρόσθετων δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για το υποδόριο rituximab συγκριτικά με το ενδοφλέβιο rituximab, με χρήση της δόσης των 1.400 mg του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης που θεμελιώθηκε στο στάδιο 1. Στο στάδιο 2 εντάχθηκαν μη προθεραπευμένοι ασθενείς οι οποίοι είχαν CD20-θετικό, Οζώδες Λέμφωμα 1^{ου}, 2^{ου} ή 3^α Βαθμού (n=283).

Ο συνολικός σχεδιασμός της μελέτης ήταν πανομοιότυπος και στα δύο στάδια και οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στις ακόλουθες δύο ομάδες θεραπείας:

- Σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera (n= 205): πρώτος κύκλος σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera συν 7 κύκλοι σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera σε συνδυασμό με έως 8 κύκλους χημειοθεραπείας CHOP ή CVP, χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες.

Το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera χορηγήθηκε στη σταθερή δόση των 375 mg/m² επιφάνειας σώματος.

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera χορηγήθηκε στη σταθερή δόση των 1400 mg. Οι ασθενείς που πέτυχαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση (PR) εντάχθηκαν στη θεραπεία συντήρησης με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera άπαξ κάθε 8 εβδομάδες για 24 μήνες.

- Σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera (n= 205): 8 κύκλοι σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera σε συνδυασμό με έως 8 κύκλους χημειοθεραπείας CHOP ή CVP, χορηγούμενους κάθε 3 εβδομάδες.

Το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera χρησιμοποιήθηκε στη σταθερή δόση των 375 mg/m² επιφάνειας σώματος.

Οι ασθενείς που πέτυχαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση (PR) εντάχθηκαν στη θεραπεία συντήρησης με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera άπαξ κάθε 8 εβδομάδες για 24 μήνες.

Τα βασικά αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα στη συγκεντρωτική ανάλυση 410 ασθενών στα στάδια 1 και 2 της SABRINA καταδεικνύονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Αποτελέσματα της SABRINA (BO22334), σε σχέση με την αποτελεσματικότητα (Πληθυσμός με Πρόθεση για Θεραπεία, Intent to Treat Population)

		Συγκεντρωτικά Στάδια 1 & 2 N = 410	
		Rituximab σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης (n=205)	Rituximab σκεύασμα υποδόριας χορήγησης (n = 205)
ORR^a	Εκτίμηση σημείου	84.9% (n = 174)	84.4% (n = 173)
	95% CI	[79.2%, 89.5%]	[78.7%, 89.1%]
CRR^a	Εκτίμηση σημείου	31.7% (n = 65)	32.2% (n = 66)
	95% CI	[25,4%, 38,6%]	[25.9%, 39.1%]
PFS^b	Ποσοστό με σύμβαμα στην PFS	34.6% (n = 71)	31.7% (n = 65)
	Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	0.90 [0.64%, 1.26%]	

ORR – Ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης

CRR – Ποσοστό Πλήρους Ανταπόκρισης

PFS – Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (ποσοστό με σύμβαμα, πρόοδο νόσου/υποτροπή ή θάνατο από οποιαδήποτε αιτία)

^a – στο τέλος της θεραπείας εφόδου

^b – τη στιγμή της τελικής ανάλυσης (διάμεση παρακολούθηση 58 μήνες)

Διερευνητικές αναλύσεις έδειξαν ότι τα ποσοστά ανταπόκρισης μεταξύ των υποομάδων ανά BSA, χημειοθεραπεία και φύλο δεν ήταν σημαντικά διαφορετικά από τον πληθυσμό ITT.

Ανοσογονικότητα

Τα δεδομένα από το πρόγραμμα ανάπτυξης του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης του MabThera υποδεικνύουν ότι ο σχηματισμός αντι-rituximab αντισωμάτων μετά από την υποδόρια χορήγηση είναι συγκρίσιμος με αυτόν που παρατηρείται μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση. Στη μελέτη SABRINA (BO22334) η επίπτωση των αντι-rituximab αντισωμάτων, τα οποία επάγονται/ενισχύονται από τη θεραπεία, ήταν χαμηλή και παρόμοια στις ομάδες του σκευάσματος ενδοφλέβιας και υποδόριας χορήγησης (1,9% έναντι 2%, αντίστοιχα). Η επίπτωση των αντι-rHuPH20 αντισωμάτων, τα οποία επάγονται/ενισχύονται από τη θεραπεία, ήταν 8% στην ομάδα του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης, συγκριτικά με 15% στην ομάδα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης και κανένας από τους ασθενείς με θετική δοκιμασία για αντι-rHuPH20 αντισώματα δεν είχε και θετική δοκιμασία για αντισώματα αδρανοποίησης.

Η συνολική αναλογία ασθενών, οι οποίοι βρέθηκε να έχουν αντι-rHuPH20 αντισώματα, παρέμεινε γενικά σταθερή καθόλη τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης σε αμφότερες τις ομάδες. Η κλινική σημασία της ανάπτυξης αντισωμάτων έναντι του rituximab ή αντι-rHuPH20 αντισωμάτων μετά από τη θεραπεία με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera δεν είναι γνωστή. Δεν υπήρξε εμφανής επίδραση της παρουσίας των αντισωμάτων αντι-rituximab ή αντι-rHuPH20 στην ασφάλεια ή στην αποτελεσματικότητα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση MabThera στο μη-Hodgkin λέμφωμα

Οξώδες λέμφωμα

Αρχική αγωγή, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Σε μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη δοκιμή, τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 322 μη προθεραπευμένοι ασθενείς με οξώδες λέμφωμα, ώστε να λάβουν είτε χημειοθεραπεία CVP (750 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης, 1,4 mg/m² βινκριστίνης έως μέγιστο 2 mg στην Ημέρα 1, και 40 mg/m²/ημέρα πρεδνιζολόνης στις Ημέρες 1-5) κάθε 3 εβδομάδες επί οκτώ κύκλους, ή 375 mg/m² MabThera σε συνδυασμό με CVP (R-CVP). Το MabThera χορηγήθηκε την πρώτη ημέρα κάθε θεραπευτικού κύκλου. Συνολικά 321 ασθενείς (162 R-CVP, 159 CVP) έλαβαν αγωγή και αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 53 μήνες. Το R-CVP οδήγησε σε σημαντικό όφελος έναντι του CVP όσον αφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, τον χρόνο έως την αποτυχία της αγωγής (27 μήνες έναντι 6,6 μηνών, $p < 0,0001$, δοκιμασία log-rank). Το ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση όγκου (CR, CRu, PR) ήταν σημαντικά υψηλότερο ($p < 0,0001$ δοκιμασία χ τετράγωνο) στην ομάδα R-CVP (80,9%) σε σχέση με τη ομάδα CVP (57,2%). Η θεραπεία με R-CVP επιμήκυνε σημαντικά το χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου ή το θάνατο συγκριτικά με το CVP, 33,6 μήνες και 14,7 μήνες, αντίστοιχα ($p < 0,0001$, δοκιμασία log-rank). Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 37,7 μήνες στην ομάδα R-CVP και 13,5 μήνες στην ομάδα CVP ($p < 0,0001$, δοκιμασία log-rank).

Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε σχέση με τη συνολική επιβίωση έδειξε σημαντική κλινική διαφορά ($p = 0,029$, δοκιμασία log-rank με στρωματοποίηση ανά κέντρο). Τα ποσοστά επιβίωσης στους 53 μήνες ήταν 80,9% για τους ασθενείς στην ομάδα R-CVP συγκριτικά με το 71,1% για τους ασθενείς στην ομάδα CVP.

Τα αποτελέσματα από τρεις άλλες τυχαιοποιημένες μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε το MabThera σε συνδυασμό με σχήματα χημειοθεραπείας εκτός από CVP (CHOP, MCP, CHVP/Ιντερφερόνη –α) έδειξαν επίσης σημαντικές βελτιώσεις στα ποσοστά ανταποκρίσεων, σε εξαρτώμενες από το χρόνο παραμέτρους καθώς επίσης και στη συνολική επιβίωση. Τα κύρια αποτελέσματα και από τις τέσσερις μελέτες συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 Σύνοψη των κύριων αποτελεσμάτων από τέσσερις τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III αξιολόγησης του οφέλους του MabThera σε διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας στο οζώδες λέμφωμα

Μελέτη	Θεραπεία, Αριθμός ασθενών (N)	Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης, μήνες	ORR, %	CR, %	Διάμεσοι TTF/PFS/ EFS μήνες	Ποσοστά OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Διάμεσος TTP: 14,7 33,6 P<0,0001	53 μήνες 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Διάμεσος TTF: 2,6 έτη Δεν επιτεύχθηκε p <0,001	18 μήνες 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Διάμεσος PFS: 28,8 Δεν επιτεύχθηκε p <0,0001	48 μήνες 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Διάμεσος EFS: 36 Δεν επιτεύχθηκε p < 0,0001	42 μήνες 84 91 p = 0,029

EFS –Επιβίωση Ελεύθερη Συμβαμάτων

TTP – Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου ή τον θάνατο

PFS – Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου

TTF – Χρόνος έως την Αποτυχία της θεραπείας

Ποσοστά OS – ποσοστά επιβίωσης κατά τη χρονική στιγμή των αναλύσεων

Θεραπεία συντήρησης

Μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα

Σε μία προοπτική, ανοικτή, διεθνή, πολυκεντρική μελέτη φάσης III, 1.193 ασθενείς με μη προθεραπευμένο προχωρημένο οζώδες λέμφωμα έλαβαν θεραπεία εφόδου με R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) ή R-FCM (n=44), σύμφωνα με την επιλογή του ερευνητή. Συνολικά, 1.078 ασθενείς ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου, 1.018 από τους οποίους τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης με MabThera (n=505) ή σε παρατήρηση (n=513). Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν καλά ισοσκελισμένες αναφορικά με τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη και την κατάσταση της νόσου. Η θεραπεία συντήρησης με MabThera συνίστατο σε εφάπαξ έγχυση MabThera σε 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη κάθε 2 μήνες έως την εξέλιξη της νόσου ή για μέγιστη περίοδο δύο ετών.

Η προκαθορισμένη πρωτογενής ανάλυση διεξήχθη στο διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 25 μηνών από την τυχαιοποίηση, η θεραπεία συντήρησης με MabThera οδήγησε σε κλινικά σχετιζόμενη και στατιστικά σημαντική βελτίωση στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) κατά την εκτίμηση του ερευνητή συγκριτικά με την παρατήρηση σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα (Πίνακας 4).

Παρατηρήθηκε, επίσης, σημαντικό όφελος από τη θεραπεία συντήρησης με MabThera για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της ελεύθερης συμβαμάτων επιβίωσης (EFS), το χρόνο έως την επόμενη θεραπεία κατά του λεμφώματος (TNLT), το χρόνο έως την επόμενη χημειοθεραπεία (TNCT) και το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) στην πρωτογενή ανάλυση (Πίνακας 4). Δεδομένα από παρατεταμένη παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης (διάμεση παρακολούθηση 9 έτη)

επιβεβαίωσαν το μακροπρόθεσμο όφελος της θεραπείας συντήρησης με Mabthera στην PFS, την EFS, το TNLT και το TNCT (Πίνακας 5).

Πίνακας 4 Σύνοψη των στοιχείων αποτελεσματικότητας για τη συντήρηση με MabThera έναντι της παρατήρησης από την πρωτογενή ανάλυση που καθορίστηκε από το πρωτόκολλο και μετά από 9 έτη διάμεση παρακολούθηση (τελική ανάλυση)

	Πρωτογενής Ανάλυση (διάμεση παρακολούθηση: 25 μήνες)		Τελική Ανάλυση (διάμεση παρακολούθηση: 9.0 έτη)	
	Παρατήρηση N=513	MabThera N=505	Παρατήρηση N=513	MabThera N=505
Πρωταρχική αποτελεσματικότητα Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME 0.50 (0.39, 0.64) 50%	ME 0.50 (0.39, 0.64) 50%	4.06 έτη 0.61 (0.52, 0.73) 39%	10.49 έτη 0.61 (0.52, 0.73) 39%
Δευτερεύουσα αποτελεσματικότητα Συνολική επιβίωση (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME 0.89 (0.45, 1.74) 11%	ME 0.89 (0.45, 1.74) 11%	ME 1.04 (0.77, 1.40) -6%	ME 1.04 (0.77, 1.40) -6%
Επιβίωση ελεύθερης συμβαμάτων (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	38 μήνες 0.54 (0.43, 0.69) 46%	ME 0.54 (0.43, 0.69) 46%	4.04 έτη 0.64 (0.54, 0.76) 36%	9.25 έτη 0.64 (0.54, 0.76) 36%
TNLT (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME 0.61 (0.46, 0.80) 39%	ME 0.61 (0.46, 0.80) 39%	6.11 years 0.66 (0.55, 0.78) 34%	ME 0.66 (0.55, 0.78) 34%
TNCT (διάμεση) log-rank τιμή p αναλογία κινδύνου (95% CI) μείωση κινδύνου	ME 0.60 (0.44, 0.82) 40%	ME 0.60 (0.44, 0.82) 40%	9.32 έτη 0.71 (0.59, 0.86) 39%	ME 0.71 (0.59, 0.86) 39%
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης* δοκιμασία χ τετράγωνο τιμή p αναλογία πιθανοτήτων (95% CI)	55% 2.33 (1.73, 3.15)	74% 2.33 (1.73, 3.15)	61% 2.43 (1.84, 3.22)	79% 2.43 (1.84, 3.22)
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR/CRu)* δοκιμασία χ τετράγωνο τιμή p αναλογία πιθανοτήτων (95% CI)	48% 2.21 (1.65, 2.94)	67% 2.21 (1.65, 2.94)	53% 2.34 (1.80, 3.03)	72% 2.34 (1.80, 3.03)

* στο τέλος της συντήρησης / παρατήρησης. αποτελέσματα τελικής ανάλυσης με βάση τη διάμεση παρακολούθηση των 73 μηνών.

ME: Μη επιτεύξιμο στον χρόνο του κλινικού cut-off, TNCT: χρόνος έως την επόμενη χημειοθεραπεία, TNLT: χρόνος έως την επόμενη θεραπεία κατά του λεμφώματος.

Η θεραπεία συντήρησης με MabThera έδειξε σταθερό όφελος σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που μελετήθηκαν: φύλο (άνδρας, γυναίκα), ηλικία (<60 έτη, ≥ 60 έτη), βαθμολογία στην κλίμακα FLIPI (≤ 1, 2 ή ≥ 3), θεραπεία εφόδου (R-CHOP, R-CVP ή R-FCM) και ανεξάρτητα από την ποιότητα της ανταπόκρισης στη θεραπεία εφόδου (CR/CRu ή PR). Οι διερευνητικές αναλύσεις του οφέλους της θεραπείας συντήρησης έδειξαν σαφώς μικρότερη δράση στους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 70 ετών), ωστόσο, τα μεγέθη των δειγμάτων ήταν μικρά.

Ανθεκτικό/υποτροπιάζον οζώδες λέμφωμα

Σε μία προοπτική, ανοικτή, διεθνή, πολυκεντρική μελέτη φάσης III, τυχαιοποιήθηκαν 465 ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα σε μία πρώτη φάση αγωγής εφόδου είτε με CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζολόνη, n=231) είτε με MabThera συν CHOP (R-CHOP, n=234). Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν καλά ισοσκελισμένες όσον αφορά στα χαρακτηριστικά της νόσου και την κατάσταση της νόσου. Συνολικά 334 ασθενείς, οι οποίοι πέτυχαν πλήρη ή μερική ύφεση μετά από τη θεραπεία εφόδου, τυχαιοποιήθηκαν σε μία δεύτερη φάση σε θεραπεία συντήρησης με MabThera (n=167) ή σε παρατήρηση (n=167). Η θεραπεία συντήρησης με MabThera συνίστατο σε εφάπαξ έγχυση MabThera σε δόση 375 mg/m² επιφάνειας σώματος χορηγούμενη κάθε 3 μήνες έως την εξέλιξη της νόσου ή για μέγιστο διάστημα δύο ετών.

Η τελική ανάλυση αποτελεσματικότητας περιελάμβανε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και στα δύο μέρη της μελέτης. Μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 31 μηνών για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη φάση εφόδου, το σχήμα R-CHOP βελτίωσε σημαντικά την έκβαση των ασθενών με υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα συγκριτικά με το σχήμα CHOP (βλέπε Πίνακα 5).

Πίνακας 5 Φάση εφόδου: επισκόπηση των αποτελεσμάτων σε σχέση με την αποτελεσματικότητα για το σχήμα CHOP έναντι R-CHOP (διάμεσος χρόνος παρατήρησης 31 μήνες)

	CHOP	R-CHOP	τιμή p	Μείωση Κινδύνου ¹⁾
Κύρια αποτελεσματικότητα				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	Δδ
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	Δδ
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	Δδ

¹⁾ Οι εκτιμήσεις υπολογίστηκαν βάσει των λόγων κινδύνου

²⁾ Τελευταία ανταπόκριση του όγκου σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή. Ο «κύριος» στατιστικός έλεγχος για την «ανταπόκριση» ήταν η τάση προς CR έναντι PR έναντι της μη ανταπόκρισης (p < 0,0001)

Συντομογραφίες: Δδ: δεν διατίθεται, ORR: ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, CR: πλήρης ανταπόκριση, PR: μερική ανταπόκριση

Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη φάση συντήρησης της μελέτης, ο διάμεσος χρόνος παρατήρησης ήταν 28 μήνες από την τυχαιοποίηση της συντήρησης. Η θεραπεία συντήρησης με MabThera οδήγησε σε κλινικά σχετιζόμενη και στατιστικά σημαντική βελτίωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, PFS, (χρόνος από την τυχαιοποίηση της συντήρησης έως την υποτροπή, την εξέλιξη της νόσου ή το θάνατο) συγκριτικά με την παρατήρηση μόνο (p< 0,0001 δοκιμασία log-rank). Η διάμεση PFS ήταν 42,2 μήνες στο σκέλος συντήρησης του MabThera συγκριτικά με 14,3 μήνες στο σκέλος παρατήρησης. Χρησιμοποιώντας ανάλυση παλινδρόμησης Cox, ο κίνδυνος εμφάνισης εξελισσόμενης νόσου ή θανάτου μειώθηκε κατά 61% με τη θεραπεία συντήρησης με MabThera συγκριτικά με την παρατήρηση (95% CI: 45%-72%). Στους 12 μήνες, τα ποσοστά απουσίας εξέλιξης της νόσου, υπολογισμένα κατά Kaplan-Meier, ήταν 78 % στην ομάδα συντήρησης με MabThera, έναντι 57% στην ομάδα παρατήρησης. Σε μία ανάλυση της συνολικής επιβίωσης επιβεβαιώθηκε το σημαντικό όφελος της συντήρησης με MabThera έναντι της παρατήρησης (p=0,0039 δοκιμασία log-rank). Η θεραπεία συντήρησης με MabThera μείωσε τον κίνδυνο θανάτου κατά 56% (95% CI: 22%-75%).

Πίνακας 6 Φάση συντήρησης: επισκόπηση των αποτελεσμάτων σε σχέση με την αποτελεσματικότητα του MabThera έναντι παρατήρησης (διάμεσος χρόνος παρατήρησης 28 μήνες)

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Υπολογισμός κατά Kaplan-Meier του Διάμεσου χρόνου έως το Σύμβαμα (Μήνες)			Μείωση Κινδύνου
	Παρατήρηση (N = 167)	MabThera (N=167)	Log-Rank Τιμή p	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Συνολική επιβίωση	ΔΕ	ΔΕ	0,0039	56 %
Χρόνος έως τη νέα θεραπεία για το λέμφωμα	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Επιβίωση ελεύθερη νόσου ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Ανάλυση υποομάδας 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	ΔΕ	ΔΕ	0,0348	55 %
R-CHOP	ΔΕ	ΔΕ	0,0482	56 %

ΔΕ: δεν επιτεύχθηκε, ^a: ισχύει μόνο για τους ασθενείς που επιτυγχάνουν CR

Το όφελος από τη θεραπεία συντήρησης με MabThera επιβεβαιώθηκε σε όλες τις υποομάδες που αναλύθηκαν, ανεξαρτήτως σχήματος εφόδου (CHOP ή R-CHOP) ή ποιότητας ανταπόκρισης στη θεραπεία εφόδου (CR ή PR) (Πίνακας 6). Η θεραπεία συντήρησης με MabThera παρέτεινε σημαντικά τη διάμεση PFS στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου με CHOP (διάμεση PFS 37,5 μήνες έναντι 11,6 μηνών, $p < 0,0001$), καθώς και σε εκείνους που ανταποκρίθηκαν στην αρχική θεραπεία με R-CHOP (διάμεση PFS 51,9 μηνών έναντι 22,1 μηνών, $p = 0,0071$). Παρόλο που οι υποομάδες ήταν μικρές, η θεραπεία συντήρησης με MabThera παρείχε σημαντικό όφελος όσον αφορά στη συνολική επιβίωση, τόσο στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο CHOP, όσο και στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο R-CHOP, αν και για την επιβεβαίωση αυτής της παρατήρησης, απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος παρακολούθησης.

Μη-Hodgkin διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα

Σε μία τυχαιοποιημένη, ανοικτή δοκιμή χορηγήθηκε η συνήθης χημειοθεραπεία CHOP (750 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης, 50 mg/m² δοξορουβικίνης, 1,4 mg/m² βινκριστίνης έως μέγιστο 2 mg την Ημέρα 1, και 40 mg/m²/ημέρα πρεδνιζολόνης τις Ημέρες 1-5) κάθε 3 εβδομάδες επί οκτώ κύκλους, ή MabThera 375 mg/m² μαζί με CHOP (R-CHOP) σε συνολικά 399 ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 60 έως 80 ετών) με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Το MabThera χορηγήθηκε την πρώτη ημέρα του κύκλου θεραπείας.

Η τελική ανάλυση αποτελεσματικότητας περιλάμβανε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς (197 CHOP, 202 R-CHOP) και είχε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης περίπου 31 μηνών. Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν καλά ισοσκελισμένες όσον αφορά στα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη της αγωγής και την κατάσταση της νόσου. Στην τελική ανάλυση επιβεβαιώθηκε ότι η αγωγή με R-

CHOP σχετίστηκε με κλινικά σχετιζόμενη και στατιστικά σημαντική βελτίωση της διάρκειας της ελεύθερης συμβαμάτων επιβίωσης (κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας, όπου ως συμβάματα ορίζονταν ο θάνατος, η υποτροπή ή η εξέλιξη του λεμφώματος ή η έναρξη νέας αγωγής για την αντιμετώπιση του λεμφώματος) ($p = 0,0001$). Η εκτιμηθείσα κατά Kaplan Meier διάμεση διάρκεια ελεύθερης συμβαμάτων επιβίωσης ήταν 35 μήνες για το σκέλος R-CHOP συγκριτικά με 13 μήνες για το σκέλος CHOP, γεγονός που αντιπροσωπεύει μείωση του κινδύνου κατά 41 %. Στους 24 μήνες, οι εκτιμήσεις για τη συνολική επιβίωση ήταν 68,2 % στο σκέλος R-CHOP συγκριτικά με 57,4 % στο σκέλος CHOP. Σε μία επακόλουθη ανάλυση της διάρκειας της συνολικής επιβίωσης, η οποία πραγματοποιήθηκε με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, επιβεβαιώθηκε το όφελος από την αγωγή με R-CHOP έναντι της αγωγής με CHOP ($p = 0,0071$), το οποίο αντιπροσωπεύει μείωση του κινδύνου κατά 32 %.

Η ανάλυση όλων των δευτερευουσών παραμέτρων (ποσοστά ανταπόκρισης, επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, επιβίωση ελεύθερη νόσου, διάρκεια ανταπόκρισης) επιβεβαίωσε το αποτέλεσμα της αγωγής με το R-CHOP συγκριτικά με το CHOP. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης μετά τον κύκλο 8 ήταν 76,2 % στην ομάδα του R-CHOP και 62,4 % στην ομάδα του CHOP ($p=0,0028$). Ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου μειώθηκε κατά 46 % και ο κίνδυνος υποτροπής κατά 51 %.

Σε όλες τις υποομάδες ασθενών (φύλο, ηλικία, προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης - IPI, στάδιο Ann Arbor, ECOG, $\beta 2$ μικροσφαιρίνη, LDH, λευκωματίνη, B-συμπτώματα, ογκώδης νόσος, εξωαδενικές εντοπίσεις, συμμετοχή του μυελού των οστών), οι αναλογίες κινδύνου για την ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση και τη συνολική επιβίωση (R-CHOP συγκριτικά με CHOP) ήταν μικρότερες από 0,83 και 0,95 αντίστοιχα. Το R-CHOP σχετίστηκε με βελτιώσεις στην έκβαση για αμφοτέρες τις ομάδες ασθενών υψηλού και χαμηλού κινδύνου σύμφωνα με τον προσαρμοσμένο ως προς την ηλικία Διεθνή Προγνωστικό Δείκτη - IPI.

Κλινικά εργαστηριακά ευρήματα

Από τους 67 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για HAMA, δεν σημειώθηκε ανταπόκριση. Από τους 356 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για ADA, ποσοστό 1,1 % (4 ασθενείς) ήταν θετικοί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει απαλλαγεί από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με rituximab σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού με οζώδες λέμφωμα. Βλέπε Παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική του rituximab μετά από τη χορήγηση σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera σε εφάπαξ δόση 375 mg/ m², 625 mg/ m² και 800 mg/ m² συγκρίθηκε με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera 375 mg/ m² σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα. Μετά από την υποδόρια χορήγηση, η απορρόφηση του rituximab είναι αργή, φτάνοντας σε μέγιστες συγκεντρώσεις περίπου 3 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Βάσει μίας ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμήθηκε στο 64,6%. Η έκθεση του rituximab αυξήθηκε αναλογικά προς τη δόση σε δοσολογικό εύρος από 375 mg/m² έως 800 mg/m² για το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι, όπως είναι η κάθαρση, ο όγκος κατανομής και ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ήταν συγκρίσιμες για αμφότερα τα σκευάσματα.

Μελέτη BP22333 (SparkThera)

Μία μελέτη φάσης Ib δύο σταδίων για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας και της ανεκτικότητας του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα στο πλαίσιο της θεραπείας συντήρησης.

Στο στάδιο 2, το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera χορηγήθηκε σε σταθερή δόση 1400 mg ως υποδόρια ένεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, μετά από τουλάχιστον έναν κύκλο χορήγησης του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα, οι

οποίοι είχαν ανταποκριθεί προηγουμένως στο σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera στη φάση εφόδου.

Η σύγκριση των προβλεπόμενων διαμέσων δεδομένων της C_{max} για το σκεύασμα υποδόριας και ενδοφλέβιας χορήγησης του MabThera συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Μελέτη BP22333 (SparkThera): Απορρόφηση - Φαρμακοκινητικές παράμετροι του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera συγκριτικά με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera

	Σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera	Σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera
Προβλεπόμενη διάμεση C_{max} (q2m) $\mu\text{g/mL}$	201	209
Προβλεπόμενη διάμεση C_{max} (q3m) $\mu\text{g/mL}$	189	184

Η διάμεση T_{max} για το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης του MabThera ήταν περίπου 3 ημέρες συγκριτικά με την T_{max} που παρατηρείται στην ή κοντά στο τέλος της έγχυσης για το σκεύασμα ενδοφλέβιας έγχυσης.

Μελέτη BO22334 (SABRINA)

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera σε σταθερή δόση 1400 mg χορηγήθηκε για 6 κύκλους υποδορίως κατά τη διάρκεια της φάσης εφόδου με μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων, μετά από τον πρώτο κύκλο χορήγησης του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης του MabThera, σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με οζώδες λέμφωμα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Η C_{max} του rituximab στον ορό στον κύκλο 7 ήταν παρόμοια ανάμεσα στα δύο σκέλη αγωγής, με γεωμετρικές μέσες τιμές (CV%) 250,63 (19,01) $\mu\text{g/mL}$ και 236,82 (29,41) $\mu\text{g/mL}$ για το σκεύασμα ενδοφλέβιας και υποδόριας χορήγησης, αντίστοιχα, με αποτέλεσμα γεωμετρικού μέσου λόγου ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) 0,941 (90% CI: 0,872, 1,015).

Κατανομή/Αποβολή

Η γεωμετρική μέση C_{trough} και η γεωμετρική μέση AUCt από τις μελέτες BP22333 και BO22334 συνοψίζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Κατανομή/Αποβολή - Φαρμακοκινητικές παράμετροι του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera συγκριτικά με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera

Μελέτη BP22333 (SparkThera)				
	Γεωμετρική μέση C_{trough} (q2m) $\mu\text{g/mL}$	Γεωμετρική μέση C_{trough} (q3m) $\mu\text{g/mL}$	Γεωμετρική μέση AUCτ κύκλος 2 (q2m) $\mu\text{g}\cdot\text{ημέρα/mL}$	Γεωμετρική μέση AUCτ κύκλος 2 (q3m) $\mu\text{g}\cdot\text{ημέρα/mL}$
Σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera	32,2	12,1	5430	5320
Σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera	25,9	10,9	4012	3947
Μελέτη BO22334 (SABRINA)				
	Γεωμετρικός μέσος όρος Τιμές C_{trough} στον κύκλο 8 πριν από τη δόση $\mu\text{g/mL}$		Γεωμετρικός μέσος όρος Τιμές AUC στον κύκλο 7 $\mu\text{g}\cdot\text{ημέρα/mL}$	
Σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera	134,6		3778	
Σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera	83,1		2734	

Σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε 399 ασθενείς με οζώδες λέμφωμα, οι οποίοι έλαβαν σκεύασμα υποδόριας και/ή ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, σε εφάπαξ ή πολλαπλές εγχύσεις του MabThera ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, οι εκτιμήσεις πληθυσμού για τη μη ειδική κάθαρση (CL_1), αρχική ειδική κάθαρση (CL_2) που πιθανώς προέκυψαν από τα Β κύτταρα ή από το φορτίο του όγκου, και ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος (V_1) ήταν 0,200 L/ημέρα, 0,398 L/ημέρα, και 4,54 L/ημέρα, αντίστοιχα. Ο υπολογισμένος διάμεσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης του MabThera ήταν 34 ημέρες (εύρος 18,9 έως 87,1 ημέρες). Το σύνολο των δεδομένων ανάλυσης περιελάμβανε 8163 ποσοτικοποιησιμα δείγματα από 399 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε σκεύασμα υποδόριας και/ή ενδοφλέβιας χορήγησης rituximab στη μελέτη BO22334.

Ειδιοί πληθυσμοί

Στην κλινική δοκιμή BO22334, παρατηρήθηκε επίδραση ανάμεσα στο μέγεθος του σώματος και στους λόγους έκθεσης που αναφέρθηκαν στον κύκλο 7, μεταξύ του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης rituximab 1400 mg q3w και του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης rituximab 375 mg/m² με λόγους C_{trough} 2,29, 1,31 και 1,41 σε ασθενείς με χαμηλή, μεσαία και υψηλή επιφάνεια σώματος (Body Surface Area, BSA), αντίστοιχα (χαμηλή BSA $\leq 1,70 \text{ m}^2$, $1,70 \text{ m}^2 <$ μεσαία BSA $< 1,90 \text{ m}^2$, υψηλή BSA $\geq 1,90 \text{ m}^2$). Οι αντίστοιχοι λόγοι AUCτ ήταν 1,66, 1,17 και 1,32.

Δεν υπήρξαν στοιχεία κλινικά σημαντικών εξαρτήσεων της φαρμακοκινητικής του rituximab από την ηλικία και το φύλο.

Αντι-rituximab αντισώματα εντοπίστηκαν σε 22 μόνο ασθενείς και δεν οδήγησαν σε κλινικά σημαντική αύξηση στην κάθαρση σε σταθερή κατάσταση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το rituximab έχει δείχθει ότι είναι εξαιρετικά ειδικό για το αντιγόνο CD20 των B κυττάρων. Σε μελέτες τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus δεν παρατηρήθηκε καμία άλλη επίδραση, εκτός από την αναμενόμενη φαρμακολογική μείωση των B κυττάρων στο περιφερικό αίμα και στο λεμφικό ιστό.

Έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της ανάπτυξης σε πιθήκους cynomolgus σε δόσεις μέχρι και 100 mg/kg (θεραπεία στις ημέρες 20-50 της κύησης) και δεν αποκάλυψαν καμία ένδειξη τοξικότητας για το έμβρυο λόγω του rituximab. Ωστόσο, παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη φαρμακολογική μείωση των B κυττάρων στα λεμφοειδή όργανα των εμβρύων, η οποία επέμεινε στη μεταγεννητική περίοδο και συνοδεύτηκε από μείωση των επιπέδων της IgG των αντίστοιχων νεογέννητων ζώων. Ο αριθμός των B κυττάρων επανήλθε στις φυσιολογικές τιμές στα συγκεκριμένα ζώα μέσα σε 6 μήνες από τη γέννησή τους και δεν επέδρασε αρνητικά στην αντίδραση στην ανοσοποίηση.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι καθιερωμένοι έλεγχοι για να διερευνηθεί η μεταλλαξιογένεση, καθώς οι έλεγχοι αυτού του είδους δεν αφορούν το συγκεκριμένο μόριο. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για να θεμελιωθεί το δυναμικό καρκινογένεσης του rituximab. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες για να προσδιοριστούν οι επιδράσεις του rituximab ή της rHuPH20 στη γονιμότητα. Σε γενικές μελέτες τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus, δεν έχουν παρατηρηθεί επιβλαβείς επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα πιθήκων αρσενικού ή θηλυκού γένους. Επιπλέον, δεν έχουν καταδειχθεί επιδράσεις στην ποιότητα του σπέρματος σε σχέση με την rHuPH20.

Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε επίμυες, η rHuPH20 προκάλεσε μειωμένο εμβρυϊκό βάρος και απώλεια εμφυτεύσεων σε συστηματικές εκθέσεις επαρκώς πάνω από τα θεραπευτικά επίπεδα έκθεσης των ανθρώπων.

Δεν υπάρχουν στοιχεία δυσμορφογένεσης (δηλ. τερατογένεσης) λόγω της συστηματικής έκθεσης στην rHuPH20.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20)

Ιστιδίνη

Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική

Διυδρική α,α-τρεαλόζη

Μεθιονίνη

Πολυσορβικό 80 (E433)

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες ανάμεσα στο σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera και το υλικό της σύριγγας από πολυπροπυλένιο ή πολυανθρακικό ή τις βελόνες ένεσης και μεταφοράς από ανοξείδωτο ατσάλι και τα κωνικά πώματα Luer πολυαιθυλενίου.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 έτη

Μετά από το πρώτο άνοιγμα

Από τη στιγμή που θα μεταφερθεί από το φιαλίδιο στη σύριγγα, το διάλυμα του σκευάσματος για υποδόρια χορήγηση MabThera είναι φυσικά και χημικά σταθερό για 48 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C – 8 °C και στη συνέχεια για 8 ώρες στους 30°C σε διάχυτο φως.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η παρασκευή του θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Άχρωμο φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με πώμα από ελαστικό βουτύλιο με μεμβράνη σφράγισης από φύλλο αλουμινίου και ροζ πλαστικό αποσπώμενο δίσκο, το οποίο περιέχει 1400 mg/11,7mL rituximab.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το MabThera διατίθεται σε στείρα, ελεύθερα συντηρητικών και πυρετογόνων, φιαλίδια μίας χρήσης. Χρησιμοποιήστε αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα για να προετοιμάσετε το MabThera. Ένα αφαιρούμενο αυτοκόλλητο περιλαμβάνεται επί των φιαλιδίων, το οποίο καθορίζει την περιεκτικότητα, την οδό χορήγησης και την ένδειξη. Αυτό το αυτοκόλλητο θα πρέπει να αφαιρείται από το φιαλίδιο και να επικολλάται στη σύριγγα πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να τηρούνται αυστηρά τα ακόλουθα σημεία αναφορικά με τη χρήση και την απόρριψη των συρίγγων και των άλλων αιχμηρών αντικειμένων ιατρικής χρήσης:

- Οι βελόνες και οι σύριγγες ποτέ δεν θα πρέπει να επαναχρησιμοποιούνται.
- Τοποθετήστε όλες τις χρησιμοποιημένες βελόνες και σύριγγες σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων (αναλώσιμο περιέκτη ανθεκτικό στις διατρήσεις).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/067/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 2 Ιουνίου 1998

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Μαΐου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MabThera 1600 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL περιέχει 120 mg rituximab.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1600 mg/13,4 mL rituximab.

Το rituximab είναι ένα χμιαϊκό μονοκλωνικό αντίσωμα μυός/ανθρώπου που παράγεται με την τεχνολογία της γενετικής μηχανικής και αντιπροσωπεύει μία γλυκοζυλιωμένη ανοσοσφαιρίνη με σταθερές περιοχές ανθρώπινης IgG1 και αλληλουχίες μεταβλητής περιοχής ελαφρών και βαρέων αλυσών μυϊκής προέλευσης. Το αντίσωμα παράγεται από εναιώρημα καλλιέργειας κυττάρων θηλαστικού (Ωοθήκη κινεζικού κρηκίτου) και καθαρίζεται με χρωματογραφία συγγενείας και ανταλλαγής ιόντων, συμπεριλαμβανομένων διαδικασιών αδρανοποίησης και απομάκρυνσης των ειδικών ιών.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές προς ιριδίζον, άχρωμο προς υποκίτρινο υγρό με pH 5.2 – 5.8 και ωσμωτικότητα 300 - 400 mOsmol/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το MabThera ενδείκνυται σε ενήλικες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων και σε υποτροπή/ανθεκτικών ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ). Μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή με μονοκλωνικά αντισώματα συμπεριλαμβανομένου του MabThera ή σε ανθεκτικούς ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με MabThera συν χημειοθεραπεία.

Βλέπε παράγραφο 5.1 για περαιτέρω πληροφορίες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το MabThera θα πρέπει να χορηγείται κάτω από τη στενή επίβλεψη έμπειρου επαγγελματία της υγείας, και σε ένα περιβάλλον όπου υπάρχουν άμεσα διαθέσιμα πλήρη μέσα ανάνηψης (βλ. παράγραφο 4.4).

Πριν από κάθε χορήγηση του MabThera, θα πρέπει να χορηγείται πάντα προληπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία θα αποτελείται από ένα αντιπυρετικό και ένα αντισταμινικό, π.χ. παρακεταμόλη και διφαινυδραμίνη.

Εάν το MabThera δεν χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιέχει γλυκοκορτικοειδή, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής με γλυκοκορτικοειδή.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera για χρήση σε ενήλικες ασθενείς είναι μία υποδόρια ένεση σε σταθερή δόση των 1600 mg ανεξάρτητα από την επιφάνεια του σώματος του ασθενούς.

Πριν από την έναρξη των υποδόριων ενέσεων του MabThera, όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν λάβει προηγουμένως μία πλήρη δόση MabThera με ενδοφλέβια έγχυση, χρησιμοποιώντας το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν οι ασθενείς δεν ήταν σε θέση να λάβουν μία πλήρη δόση ενδοφλέβιας έγχυσης MabThera πριν από την αλλαγή του σκευάσματος, θα πρέπει να συνεχίσουν τους επόμενους κύκλους με το ενδοφλέβιο σκεύασμα του MabThera μέχρι να χορηγηθεί με επιτυχία η πλήρης ενδοφλέβια δόση. Επομένως, η αλλαγή στο σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο στον δεύτερο ή στους επόμενους κύκλους της θεραπείας.

Είναι σημαντικό να ελεγχθούν οι ετικέτες του φαρμακευτικού προϊόντος για να διασφαλιστεί ότι χορηγείται στον ασθενή το κατάλληλο σκεύασμα (ενδοφλέβιο ή υποδόριο σκεύασμα) και περιεκτικότητα, όπως έχει συνταγογραφηθεί.

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση και θα πρέπει να δίνεται μόνο μέσω υποδόριας ένεσης. Η περιεκτικότητα των 1600 mg προορίζεται για υποδόρια χρήση μόνο στη ΧΛΛ.

Συνιστάται η προφύλαξη με επαρκή ενυδάτωση και η χορήγηση ουρικοστατικών με έναρξη στις 48 ώρες πριν από την έναρξη της θεραπείας για τους ασθενείς με ΧΛΛ προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος συνδρόμου λύσης του όγκου. Για τους ασθενείς με ΧΛΛ, ο αριθμός λεμφοκυττάρων των οποίων είναι $> 25 \times 10^9/L$, συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση 100 mg πρεδνιζόνης/πρεδνιζολόνης λίγο πριν από τη χορήγηση του MabThera προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα και η σοβαρότητα των οξέων αντιδράσεων στην έγχυση και/ή του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Η συνιστώμενη δόση του MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τους μη προθεραπευμένους ασθενείς και τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο είναι: σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera 375 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενο την Ημέρα 0 του πρώτου κύκλου θεραπείας, ακολουθούμενο από σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera ενιόμενο σε σταθερή δόση 1600 mg ανά κύκλο, την Ημέρα 1 κάθε επόμενου κύκλου (συνολικά: 6 κύκλοι). Η χημειοθεραπεία θα πρέπει να δίνεται μετά από τη χορήγηση του MabThera.

Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του MabThera. Όταν το MabThera χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, θα πρέπει να εφαρμόζονται οι συνήθεις μειώσεις της δόσης για τα χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.8).

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του MabThera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 65 ετών και άνω).

Τρόπος χορήγησης

Υποδόριες ενέσεις

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera 1600 mg θα πρέπει να χορηγείται μόνο ως υποδόρια ένεση, σε διάστημα 7 περίπου λεπτών. Η υποδερμική βελόνα της ένεσης πρέπει να προσαρτάται στη σύριγγα αμέσως πριν από τη χορήγηση για να αποφευχθεί η πιθανή απόφραξη της βελόνας.

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera θα πρέπει να ενίεται υποδορίως στο κοιλιακό τοίχωμα και ποτέ σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ερυθρό, έχει εκχυμώσεις, είναι ευαίσθητο, σκληρό ή σε περιοχές με ελιές ή ουλές.

Δεν διατίθενται δεδομένα για την πραγματοποίηση των ενέσεων σε άλλα σημεία του σώματος, επομένως, οι ενέσεις θα πρέπει να περιορίζονται στο κοιλιακό τοίχωμα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera, τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για υποδόρια χορήγηση θα πρέπει να χορηγούνται κατά προτίμηση σε διαφορετικά σημεία.

Εάν η ένεση διακοπεί, μπορεί να συνεχιστεί στην ίδια θέση ή ενδέχεται να χρησιμοποιηθεί άλλο σημείο, ανάλογα με την περίπτωση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε πρωτεΐνες μυϊκής προέλευσης, την υαλουρονιδάση ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Οι πληροφορίες, οι οποίες παρέχονται στην παράγραφο 4.4 αφορούν στη χρήση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera στις εγκεκριμένες ενδείξεις της *Θεραπείας του μη Hodgkin's λεμφώματος* (περιεκτικότητα 1400 mg) και της *Θεραπείας της Χρόνιας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας* (περιεκτικότητα 1600 mg). Για πληροφορίες σχετικά με τις άλλες ενδείξεις, παρακαλείστε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Η χρήση του MabThera ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα για κάθε νέα ή επιδεινωθέντα νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία που μπορεί να υποδηλώνουν ΠΠΛ. Σε περίπτωση υποψίας ΠΠΛ, η περαιτέρω χορήγηση της δόσης μπορεί να διακοπεί μέχρι να αποκλειστεί το ενδεχόμενο προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ). Ο ιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή ώστε να καθορίσει εάν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και εάν αυτό ισχύει, εάν αυτά τα συμπτώματα είναι πιθανό να υποδηλώνουν ΠΠΛ. Η συμβουλή νευρολόγου θα πρέπει να θεωρείται ως κλινικά ενδεδειγμένη.

Εάν υπάρχουν αμφιβολίες, θα πρέπει να γίνονται περαιτέρω εξετάσεις, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η μαγνητική τομογραφία κατά προτίμηση με σκιαγραφικό, η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA του ιού JC, καθώς και επαναληπτικές νευρολογικές εκτιμήσεις.

Ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα που υποδηλώνουν ΠΠΛ, τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωσιακά, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα). Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να συμβουλευονται να ενημερώνουν τους συντρόφους ή τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας σχετικά με τη θεραπεία τους, καθώς τα άτομα αυτά ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία ο ασθενής δεν γνωρίζει.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει ΠΠΛ, το MabThera πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Μετά από την αποκατάσταση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ), έχει παρατηρηθεί σταθεροποίηση ή βελτιωμένη έκβαση. Παραμένει άγνωστο εάν ο πρώιμος εντοπισμός της ΠΠΛ και η διακοπή της θεραπείας με το MabThera ενδέχεται να οδηγήσουν σε παρόμοια σταθεροποίηση ή σε βελτιωμένη έκβαση.

Σχετιζόμενες με την έγχυση/χορήγηση αντιδράσεις

Το MabThera σχετίζεται με σχετιζόμενες με την έγχυση/χορήγηση αντιδράσεις, οι οποίες ενδέχεται να σχετίζονται με την απελευθέρωση κυτταροκινών και/ή άλλων χημικών διαμεσολαβητών. Το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ενδέχεται να μην διακρίνεται κλινικά από τις οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Το συγκεκριμένο σύνολο αντιδράσεων, το οποίο περιλαμβάνει το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, το σύνδρομο λύσεως του όγκου και αναφυλακτικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιγράφεται στη συνέχεια. Οι αντιδράσεις αυτές δεν σχετίζονται συγκεκριμένα με την οδό χορήγησης του MabThera και μπορούν να παρατηρηθούν με αμφότερα τα σκευάσματα.

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση με θανατηφόρο έκβαση κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης του MabThera, με έναρξη η οποία κυμαίνεται μεταξύ 30 λεπτών έως 2 ωρών μετά από την έναρξη της πρώτης ενδοφλέβιας έγχυσης του MabThera. Οι αντιδράσεις αυτές χαρακτηρίζονταν από πνευμονικά συμβάντα και σε ορισμένες περιπτώσεις περιελάμβαναν την ταχεία λύση του όγκου και χαρακτηριστικά συνδρόμου λύσεως του όγκου επιπρόσθετα σε πυρετό, φρίκια, ρίγη, κνίδωση, αγγειοοίδημα και άλλα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.8).

Το σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών χαρακτηρίζεται από σοβαρή δύσπνοια, συχνά συνοδευόμενη από βρογχόσπασμο και υποξία, σε συνδυασμό με πυρετό, φρίκια, ρίγη, κνίδωση και αγγειοοίδημα. Το συγκεκριμένο σύνδρομο ενδέχεται να σχετίζεται με ορισμένα χαρακτηριστικά του συνδρόμου λύσεως όγκου όπως υπερουριχαιμία, υπερκαλαιμία, υπασβεστιαϊμία, υπερφωσφαταιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη τιμή γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), και ενδέχεται να σχετίζεται με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ενδέχεται να συνοδεύεται από συμβάματα, όπως διάμεση πνευμονική διήθηση ή οίδημα, εμφανή στην ακτινογραφία θώρακα. Το σύνδρομο συχνά εκδηλώνεται μέσα σε μία ή δύο ώρες από την έναρξη της πρώτης έγχυσης. Οι ασθενείς με ιστορικό πνευμονικής ανεπάρκειας ή με διήθηση του πνεύμονα από όγκο ενδέχεται να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο πτωχής έκβασης και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με αυξημένη προσοχή. Η έγχυση πρέπει να διακόπτεται αμέσως στους ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (βλ. παράγραφο 4.2) και θα πρέπει να χορηγείται επιθετική συμπτωματική θεραπεία. Επειδή η αρχική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων ενδέχεται να ακολουθηθεί από επιδείνωση, οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, μέχρι το σύνδρομο λύσεως όγκου και η πνευμονική διήθηση να έχουν αποδράμει ή αποκλεισθεί. Μετά από την πλήρη ύφεση των σημείων και συμπτωμάτων, η περαιτέρω θεραπεία των ασθενών σπάνια έχει ως αποτέλεσμα την επανεμφάνιση σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου ή μεγάλο αριθμό ($\geq 25 \times 10^9/L$) κυκλοφορούντων κακοήθων κυττάρων, όπως είναι οι ασθενείς με ΧΛΛ, οι οποίοι ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ιδιαίτερα σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, θα πρέπει να

αντιμετωπίζονται με εξαιρετικά μεγάλη προσοχή. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται πολύ στενά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εφαρμογής μειωμένου ρυθμού έγχυσης κατά την πρώτη έγχυση ή διαίρεση της δόσης σε δύο μέρες κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου και οποιονδήποτε επακόλουθων κύκλων, εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων εξακολουθεί να είναι $> 25 \times 10^9/L$.

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση πρωτεϊνών σε ασθενείς, έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Σε αντίθεση με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, οι αληθείς αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονται κατά κανόνα μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της έγχυσης. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα φάρμακα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως επινεφρίνη (αδρεναλίνη), αντισταμινικά και γλυκοκορτικοειδή, για άμεση χρήση σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης κατά τη χορήγηση του MabThera. Οι κλινικές εκδηλώσεις της αναφυλαξίας ενδέχεται να είναι παρόμοιες με τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (περιγράφεται πιο πάνω). Οι αντιδράσεις που αποδίδονται σε υπερευαισθησία έχουν αναφερθεί λιγότερο συχνά σε σχέση με τις αντιδράσεις που αποδίδονται στο σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Επιπλέον αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ορισμένα περιστατικά ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου, κοιλική μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία.

Επειδή ενδέχεται να παρατηρηθεί υπόταση κατά τη διάρκεια της χορήγησης του MabThera, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αποφυγής χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων 12 ώρες πριν από τη χορήγηση του MabThera.

Έχουν παρατηρηθεί σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των ειδών σε ποσοστό 77% των ασθενών που έλαβαν MabThera (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών με συνοδό υπόταση και βρογχόσπασμο σε ποσοστό 10% των ασθενών) βλ. παράγραφο 4.8. Τα συγκεκριμένα συμπτώματα είναι συνήθως αναστρέψιμα με τη διακοπή της έγχυσης MabThera και τη χορήγηση ενός αντιπυρετικού, ενός αντισταμινικού και ενίοτε, οξυγόνου, ενδοφλέβιου φυσιολογικού ορού ή βρογχοδιασταλτικών και γλυκοκορτικοειδών, εφόσον απαιτείται. Παρακαλείστε να διαβάσετε ανωτέρω για το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών για σοβαρές αντιδράσεις.

Σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε έως και το 50% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera σε κλινικές μελέτες. Οι αντιδράσεις, οι οποίες σημειώθηκαν σε διάστημα 24 ωρών από την υποδόρια ένεση αποτελούνταν κυρίως από ερύθημα, κνησμό, εξάνθημα και αντιδράσεις στη θέση της ένεσης όπως είναι ο πόνος, το οίδημα και η ερυθρότητα, και η φύση τους ήταν γενικά ήπια ή μέτρια (1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού) και παροδική (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις ήταν πολύ συχνές στους ασθενείς που έλαβαν σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera σε κλινικές μελέτες. Τα συμπτώματα περιελάμβαναν πόνο, οίδημα, σκλήρυνση, αιμορραγία, ερύθημα, κνησμό και εξάνθημα (βλ. παράγραφο 4.8). Ορισμένες τοπικές δερματικές αντιδράσεις σημειώθηκαν σε διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών μετά από την υποδόρια χορήγηση του MabThera. Η πλειοψηφία των τοπικών δερματικών αντιδράσεων που παρατηρήθηκαν μετά από τη χορήγηση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν ήπιες ή μέτριες και υποχώρησαν χωρίς καμία ειδική θεραπεία.

Πριν από την έναρξη των υποδόριων ενέσεων του MabThera, όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν λάβει προηγουμένως μία πλήρη δόση MabThera με ενδοφλέβια έγχυση, χρησιμοποιώντας το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης σχετιζόμενης με τη χορήγηση αντίδρασης παρατηρείται γενικά στον κύκλο ένα. Η έναρξη της θεραπείας με ενδοφλέβια έγχυση MabThera θα επέτρεπε τον καλύτερο χειρισμό των αντιδράσεων χορήγησης επιβραδύνοντας ή σταματώντας την ενδοφλέβια έγχυση.

Εάν οι ασθενείς δεν ήταν σε θέση να λάβουν μία πλήρη δόση ενδοφλέβιας έγχυσης MabThera πριν από την αλλαγή του σκευάσματος, θα πρέπει να συνεχίσουν τους επόμενους κύκλους με το ενδοφλέβιο σκεύασμα του MabThera μέχρι να χορηγηθεί με επιτυχία η πλήρης ενδοφλέβια δόση.

Επομένως, η αλλαγή στο σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο στο δεύτερο ή τους επόμενους κύκλους της θεραπείας.

Όπως και με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης, το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου υπάρχουν πλήρη μέσα ανάνηψης άμεσα διαθέσιμα και κάτω από τη στενή επίβλεψη έμπειρου επαγγελματία της υγείας. Θα πρέπει να χορηγείται πάντα προληπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία αποτελείται από ένα αναλγητικό/αντιπυρετικό και ένα αντισταμινικό πριν από κάθε δόση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera. Πρέπει να εξετάζεται, επίσης, το ενδεχόμενο χορήγησης προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής με γλυκοκορτικοειδή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών μετά από την υποδόρια χορήγηση του MabThera. Ενδέχεται να απαιτείται μεγαλύτερο διάστημα σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να επικοινωνήσουν αμέσως με τον θεράποντα ιατρό τους, εάν τα συμπτώματα είναι δηλωτικά σοβαρής υπερευαισθησίας ή εάν σημειωθεί σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών οποιαδήποτε στιγμή μετά από τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Καρδιακές διαταραχές

Σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με MabThera έχουν παρουσιαστεί στηθάγχη, καρδιακές αρρυθμίες, όπως κολπικός πτερυγισμός και μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια και/ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επομένως, οι ασθενείς με ιστορικό καρδιοπάθειας και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Αιματολογικές τοξικότητες

Παρόλο που το MabThera ως μονοθεραπεία δεν είναι μυελοκατασταλτικό, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησής του ως θεραπεία σε ασθενείς με αριθμό ουδετεροφίλων $< 1,5 \times 10^9/L$ και/ή αιμοπεταλίων $< 75 \times 10^9/L$ καθώς η κλινική εμπειρία σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένη. Το MabThera έχει χρησιμοποιηθεί σε 21 ασθενείς, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών και σε άλλες ομάδες κινδύνου με ενδεχομένως μειωμένη λειτουργία του μυελού των οστών χωρίς να προκαλέσει μυελοτοξικότητα.

Θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικές γενικές αιματολογικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera.

Λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων, μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera (βλ. παράγραφο 4.8). Το MabThera δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή λοίμωξη (πχ. πυμαΐωση, σηψαιμία και ευκαιριακές λοιμώξεις, βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ιατροί θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί όταν εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης του MabThera σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών ή χρόνιων λοιμώξεων ή προϋπαρχουσών καταστάσεων, οι οποίες ενδέχεται να προδιαθέτουν περαιτέρω τους ασθενείς σε σοβαρή λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, σε ασθενείς που λάμβαναν το MabThera, συμπεριλαμβανομένων αναφορών κεραυνοβόλου ηπατίτιδας με θανατηφόρο έκβαση. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών εκτέθηκε επίσης σε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Περιορισμένες πληροφορίες από μία μελέτη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με MabThera ενδέχεται επίσης να επιδεινώσει την έκβαση των πρωτοπαθών λοιμώξεων ηπατίτιδας Β. Ο έλεγχος για τον ιό της Ηπατίτιδας Β (HBV) θα πρέπει να διεξάγεται σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της αγωγής με MabThera. Αυτός θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει

τουλάχιστον ανίχνευση HBsAg και ανίχνευση HBcAb. Ο έλεγχος μπορεί να συμπεριλαμβάνει και άλλους κατάλληλους δείκτες σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό ηπατίτιδα Β δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με MabThera. Οι ασθενείς που είναι ορολογικά θετικοί για ηπατίτιδα Β (είτε για HBsAg είτε για HBcAb) θα πρέπει να συμβουλευονται ειδικούς ηπατολόγους πριν από την έναρξη της αγωγής και θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα, ώστε να προλαμβάνεται η επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΜΛ) κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης του MabThera στη ΧΛΛ (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των ασθενών είχε λάβει rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή στο πλαίσιο μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εντεροϊκής μηνιγγοεγκεφαλίτιδας συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, μετά τη χρήση του rituximab.

Ψευδώς αρνητικός ορολογικός έλεγχος λοιμώξεων

Λόγω του κινδύνου ψευδώς αρνητικού ορολογικού ελέγχου λοιμώξεων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά διαγνωστικά εργαλεία σε περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα ενδεικτικά σπάνιας λοιμώδους νόσου π.χ. ιού του Δυτικού Νείλου και νευροπορρελίσωσης.

Ανοσοποίηση

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς, μετά από θεραπεία με MabThera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με NHL και ΧΛΛ και ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται. Οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με MabThera μπορούν να λάβουν εμβόλια μη ζώντων ιών, εντούτοις, με τα εμβόλια μη ζώντων ιών, τα ποσοστά ανταπόκρισης ενδέχεται να μειωθούν. Σε μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη, οι ασθενείς με υποτροπιάζον χαμηλής κακοήθειας NHL που έλαβαν μονοθεραπεία με σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, όταν συγκρίθηκαν με υγιή άτομα του σκέλους ελέγχου, τα οποία δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή, είχαν μικρότερο ποσοστό ανταπόκρισης σε εμβολιασμό με αναμνηστικό εμβολιασμό με αντιγόνο τετάνου (16% έναντι 81%), και το νεοαντιγόνο Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% έναντι 69% όταν εκτιμάται για >2 φορές αύξηση του τίτλου του αντισώματος). Για τους ασθενείς με ΧΛΛ μπορούν να υποτεθούν παρόμοια αποτελέσματα, λαμβάνοντας υπόψη τις ομοιότητες μεταξύ των δύο ασθενειών, αλλά αυτό δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές μελέτες.

Ο μέσος όρος προθεραπευτικών τίτλων αντισωμάτων έναντι μίας ομάδας αντιγόνων (πνευμονία από στρεπτόκοκκο, γρίπη Α, ιός παρωτίτιδας, ιός ερυθράς, ανεμειλογιά) διατηρήθηκε για τουλάχιστον 6 μήνες μετά από τη θεραπεία με MabThera.

Δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, όπως είναι η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (Σύνδρομο Lyell) και το σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιου συμβάντος, όπου υπάρχει υποψία σχέσης με το MabThera, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Έκδοχα

Αυτό το φάρμακο περιέχει 8,04 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 20 mL, που ισοδυναμεί με 0,6 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επί του παρόντος, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τις πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με το MabThera.

Στους ασθενείς με ΧΛΛ, η συγχορήγηση με MabThera δεν έδειξε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της φλουδαραβίνης ή της κυκλοφωσφαμίδης. Επιπλέον, δεν υπήρξε καμία εμφανής επίδραση της φλουδαραβίνης και της κυκλοφωσφαμίδης στη φαρμακοκινητική του MabThera.

Οι ασθενείς με τίτλους ανθρώπινων αντισωμάτων έναντι των πρωτεϊνών από μυ (HAMA) ή αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (ADA) ενδέχεται να εμφανίσουν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας όταν λαμβάνουν άλλα μονοκλωνικά αντισώματα για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου παραμονής του rituximab σε ασθενείς με εξάλειψη Β κυττάρων, οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 12 μήνες μετά από τη θεραπεία με MabThera.

Κύηση

Οι IgG ανοσοσφαιρίνες είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό.

Δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές τα επίπεδα των Β κυττάρων σε ανθρώπινα νεογνά μετά από τη έκθεση της μητέρας σε MabThera. Δεν υπάρχουν επαρκή και καλά ελεγχόμενα στοιχεία από μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Ωστόσο, η παροδική εξάλειψη των Β κυττάρων και η λεμφοπενία έχουν αναφερθεί σε ορισμένα βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες, οι οποίες εκτέθηκαν στο rituximab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Γι' αυτούς τους λόγους, το MabThera δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες εκτός εάν το πιθανό όφελος υπερβαίνει τον ενδεχόμενο κίνδυνο.

Θηλασμός

Περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την απέκκριση του rituximab στο μητρικό γάλα υποδηλώνουν πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις rituximab στο γάλα (σχετική δόση βρέφους μικρότερη από 0,4%). Λίγες περιπτώσεις παρακολούθησης θηλαζόντων βρεφών περιγράφουν φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη έως και τα 2 έτη. Ωστόσο, καθώς αυτά τα δεδομένα είναι περιορισμένα και οι μακροπρόθεσμες εκβάσεις των θηλαζόντων βρεφών παραμένουν άγνωστες, δε συνιστάται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με rituximab και βέλτιστα για 6 μήνες μετά τη θεραπεία με rituximab.

Γονιμότητα

Οι μελέτες σε ζώα δεν αποκάλυψαν επιβλαβείς επιδράσεις του rituximab ή της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης υαλουρονιδάσης (rHuPH20) στα αναπαραγωγικά όργανα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του MabThera στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, παρόλο που η φαρμακολογική δράση και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα υποδεικνύουν ότι το MabThera θα μπορούσε να ασκήσει καμία ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πληροφορίες, οι οποίες παρέχονται σε αυτή την παράγραφο αφορούν στη χρήση του MabThera στην ογκολογία.

Για πληροφορίες σχετικά με τις αυτοάνοσες ενδείξεις, παρακαλείστε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera.

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος ανάπτυξης, το προφίλ ασφάλειας του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν συγκρίσιμο με αυτό του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης εξαιρουμένων των τοπικών δερματικών αντιδράσεων.

Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων στη θέση της ένεσης, ήταν πολύ συχνές στους ασθενείς που έλαβαν σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera. Στη φάσης 3 δοκιμή για το NHL SABRINA (BO22334), αναφέρθηκαν τοπικές δερματικές αντιδράσεις σε έως και το 20% των ασθενών που έλαβαν το υποδορίως χορηγούμενο MabThera. Οι συχνότερες τοπικές δερματικές αντιδράσεις στο σκέλος με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν ερύθημα στη θέση ένεσης (13%), άλγος στη θέση ένεσης (7%) και οίδημα στη θέση ένεσης (4%). Τα συμβλήματα τα οποία παρατηρήθηκαν μετά από την υποδόρια χορήγηση ήταν ήπια ή μέτρια, εξαιρουμένου ενός ασθενούς, ο οποίος ανέφερε μία τοπική δερματική αντίδραση έντασης Βαθμού 3 (εξάνθημα στη θέση ένεσης) μετά από την πρώτη υποδόρια χορήγηση MabThera (Κύκλος 2). Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις οποιουδήποτε βαθμού στο σκέλος του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν συχνότερες κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου υποδόριας χορήγησης (Κύκλος 2), με ακόλουθες εκείνες κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύκλου και η επίπτωση μειώθηκε με τις επακόλουθες ενέσεις. Παρόμοια συμβάντα παρατηρήθηκαν στη μελέτη SAWYER (BO25341) για ΧΛΛ και αναφέρθηκαν σε έως και το 42% των ασθενών στο σκέλος με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera. Οι συχνότερες τοπικές δερματικές αντιδράσεις ήταν το ερύθημα στη θέση ένεσης (26%), το άλγος στη θέση ένεσης (16%) και το οίδημα στη θέση ένεσης (5%). Δύο ασθενείς στη μελέτη SAWYER εμφάνισαν τοπικές δερματικές αντιδράσεις 3^{ου} Βαθμού (ερύθημα στη θέση ένεσης, άλγος στη θέση ένεσης και οίδημα στη θέση ένεσης).

Ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με τη χρήση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera

Ο κίνδυνος σχετιζόμενων με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera οξέων αντιδράσεων που σχετίζονταν με τη χορήγηση, εκτιμήθηκε σε τρεις κλινικές μελέτες: SparkThera και SABRINA (οι δύο μελέτες στο NHL) και μελέτη SAWYER στη ΧΛΛ. Στη μελέτη SABRINA, σοβαρές σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις (≥3ου βαθμού) αναφέρθηκαν σε δύο ασθενείς (2%) μετά από τη χορήγηση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera. Τα συγκεκριμένα συμβάντα ήταν Βαθμού 3 εξάνθημα στη θέση ένεσης και ξηροστομία. Στη μελέτη SparkThera, δεν αναφέρθηκαν σοβαρές σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις. Στη μελέτη SAWYER (BO25341), σοβαρές σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις (≥3ου βαθμού) αναφέρθηκαν σε τέσσερις ασθενείς (5%) μετά από την υποδόρια χορήγηση του MabThera. Τα συμβάντα αυτά ήταν θρομβοπενία 4^{ου} Βαθμού και 3^{ου} Βαθμού άγχος, ερύθημα στη θέση ένεσης και κνίδωση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με τη χρήση του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera

Εμπειρία από το μη-Hodgkin λέμφωμα και τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του MabThera στο μη-Hodgkin λέμφωμα και τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία βασίζεται σε δεδομένα ασθενών από κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς έλαβαν αγωγή είτε με μονοθεραπεία MabThera (ως θεραπεία εφόδου ή θεραπεία συντήρησης κατόπιν αγωγής εφόδου) είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (Adverse Drug Reactions, ADRs) που παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, οι οποίες εκδηλώθηκαν στην πλειοψηφία των ασθενών κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση συμπτωμάτων μειώνεται σημαντικά με τις επακόλουθες εγχύσεις και είναι μικρότερη του 1% μετά από οκτώ δόσεις MabThera.

Περιστατικά λοιμώξεων (κυρίως βακτηριακών και ιογενών) εκδηλώθηκαν σε περίπου 30-55 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με NHL και σε 30-50 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικής δοκιμής σε ασθενείς με ΧΛΛ.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ή παρατηρήθηκαν συχνότερα ήταν οι εξής:

- Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, του συνδρόμου λύσεως του όγκου), βλ. παράγραφο 4.4.
- Λοιμώξεις, βλ. παράγραφο 4.4.
- Καρδιαγγειακές διαταραχές, βλ. παράγραφο 4.4.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν, συμπεριλαμβάνουν την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β και την ΠΠΛ (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου που αναφέρθηκαν με το MabThera, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που εντοπίστηκαν μόνο κατά τη διάρκεια εμπειρίας μετά την κυκλοφορία και για εκείνες που η συχνότητα δεν μπόρεσε να προσδιοριστεί, παρατίθενται στη συνέχεια στην κατηγορία «μη γνωστές», βλέπε υποσημειώσεις.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου, που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά από την κυκλοφορία σε ασθενείς με NHL και ΧΛΛ, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με MabThera ως μονοθεραπεία/θεραπεία συντήρησης ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

MedDRA Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	βακτηριακές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις, *βρογχίτιδα	σηψαιμία, *πνευμονία, *εμπύρετη λοίμωξη, *έρπης ζωστήρας, *λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος, μυκητιάσεις, λοιμώξεις άγνωστης αιτιολογίας, *οξεία βρογχίτιδα, *παραρρινοκολ- πίτιδα, ηπατίτιδα B ¹		σοβαρή ιογενής λοίμωξη ² , πνευμονία από pneumocystis jirovecii	προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλο πάθεια	εντεροϊκή μηνιγγοεγκεφ αλίτιδα ^{2,3}

MedDRA Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Ουδετερο- πενία, λευκοπενία, +εμπύρετη ουδετεροπε- νία, +θρομβοπε- νία	αναιμία, +πανκυτταροπε- νία, +κοκκιοκυτταρο- πενία	διαταραχές πηκτικότητας, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λεμφαδενο- πάθεια		παροδική αύξηση των επιπέδων IgM ορού ⁴	όψιμη ουδετεροπε- νία ⁴
Διαταραχές του ανοσοποιητι- κού συστήματος	Σχετιζόμε- νες με την έγχυση αντιδρά- σεις ⁵ , αγγειοοίδη- μα	υπερευαισθησία		αναφυλαξία	σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρω- σης κυτταροκινών ⁵ , ορονοσία	οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία σχετιζόμενη με την έγχυση ⁵
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		υπεργλυκαιμία, μείωση σωματικού βάρους, οίδημα περιφερικό, οίδημα προσώπου, αυξημένη LDH, υπασβεστιαμία				
Ψυχιατρικές διαταραχές			κατάθλιψη, νευρική δυσλειτουργία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		παραισθησία, υπαισθησία, διέγερση, αϋπνία, αγγειοδιαστολή, ζάλη, άγχος	δυσγενεσία		περιφερική νευροπάθεια, πάρεση προσωπικού νεύρου ⁶	κρανιακή νευροπάθεια, απώλεια των άλλων αισθήσεων ⁶
Διαταραχές του οφθαλμού		διαταραχή δακρύρροιας, επιπεφυκίτιδα			σοβαρή απώλεια της όρασης ⁶	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		εμβοές, ωταλγία				απώλεια ακοής ⁶
Καρδιακές διαταραχές		+έμφραγμα μυοκαρδίου ⁵ και ⁷ , αρρυθμία, +κοιλιακή μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, +καρδιακή διαταραχή	+ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας, +υπερκοιλιακή ή ταχυκαρδία, +κοιλιακή ταχυκαρδία, +στηθάγχη, + ισχαιμία μυοκαρδίου, βραδυκαρδία	σοβαρές καρδιακές διαταραχές ⁵ και ⁷	καρδιακή ανεπάρκεια ⁵ και ⁷	
Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, υπόταση			αγγειίτιδα (κατά κύριο λόγο δερματική), λευκοκυτταρο- κλαστική αγγειίτιδα	
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου		βρογχόσπασμος ⁵ , αναπνευστική νόσος, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, αυξημένος βήχας, ρινίτιδα	άσθμα, αποφρακτική βρογχίτιδα , διαταραχή πνεύμονα, υποξία	διάμεση πνευμονοπά- θεια ⁸	αναπνευστική ανεπάρκεια ⁵	διήθηση πνεύμονα

MedDRA Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Γαστρεντερικές διαταραχές	ναυτία	έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσφαγία, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ανορεξία, ερεθισμός του λαιμού	διόγκωση κοιλίας		γαστρεντερική διάτρηση ⁸	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα, ⁺ αλωπεκία	κνίδωση, εφίδρωση, νυκτερινές εφιδρώσεις, ⁺ διαταραχή δέρματος			σοβαρές πομφολυγώδεις δερματικές αντιδράσεις, σύνδρομο Stevens-Johnson τοξική επιδερμική νεκρόλυση (Σύνδρομο Lyell) ⁸	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		υπερτονία, μυαλγία, αρθραλγία, οσφυαλγία, αυχεναλγία, άλγος				
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος					νεφρική ανεπάρκεια ⁵	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	πυρετός, φρίκια, εξασθένιση, κεφαλαλγία	πόνος από όγκο, εξάψεις, αίσθημα κακουχίας, σύνδρομο ψύχους, ⁺ κόπωση, ⁺ ρίγη, ⁺ πολυοργανική ανεπάρκεια ⁵	πόνος στο σημείο της έγχυσης			
Παρακλινικές εξετάσεις	μειωμένα επίπεδα IgG					

Για κάθε όρο, η μέτρηση της συχνότητας βασίστηκε σε αντιδράσεις όλων των βαθμών (από ήπιες έως σοβαρές), εκτός των όρων που είναι σημειωμένοι με «+» όπου η μέτρηση της συχνότητας βασίστηκε μόνο σε σοβαρές αντιδράσεις (≥3ου βαθμού σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια τοξικότητας NCI). Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις μελέτες

¹ συμπεριλαμβάνει επανεργοποίηση και πρωτογενείς λοιμώξεις. Η συχνότητα βασίζεται σε σχήμα R-FC σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ

² βλ. επίσης την παράγραφο για τη λοίμωξη παρακάτω

³ παρατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία

⁴ βλ. επίσης την παράγραφο για τις αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω

⁵ βλ. επίσης την παράγραφο για τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρακάτω. Σπάνια αναφέρθηκαν θανατηφόρα περιστατικά

⁶ σημεία και συμπτώματα κρανιακής νευροπάθειας. Εμφανίστηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία έως και αρκετούς μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με MabThera

⁷ παρατηρήθηκαν κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενη καρδιακή κατάσταση και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία και σχετίστηκαν κυρίως με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις.

⁸ περιλαμβάνει θανατηφόρα περιστατικά

Οι παρακάτω όροι έχουν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. Ωστόσο, αναφέρθηκαν σε παρόμοια ή μικρότερη επίπτωση στα σκέλη του MabThera συγκριτικά με τα σκέλη ελέγχου: αιματοτοξικότητα, ουδετεροπενική λοίμωξη, ουρολοίμωξη, διαταραχή αισθητικότητας, πυρεξία.

Σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση αναφέρθηκαν σε περισσότερο από το 50 % των ασθενών σε κλινικές δοκιμές, οι οποίες περιελάμβαναν το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, συνήθως εντός μίας έως δύο ωρών. Αυτά τα συμπτώματα περιελάμβαναν κυρίως πυρετό, φρίκια και ρίγη. Άλλα συμπτώματα περιελάμβαναν έξαψη, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο, έμετο, ναυτία, κνίδωση/εξάνθημα, κόπωση, κεφαλαλγία, ερεθισμό του λαιμού, ρινίτιδα, κνησμό, άλγος, ταχυκαρδία, υπέρταση, υπόταση, δύσπνοια, δυσπεψία, εξασθένιση και χαρακτηριστικά συνδρόμου λύσεως του όγκου. Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (όπως βρογχόσπασμος, υπόταση) εκδηλώθηκαν σε έως και το 12 % των περιστατικών. Επιπλέον αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ορισμένα περιστατικά ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία. Σε μικρότερες ή άγνωστες συχνότητες, οι ασθενείς εμφάνισαν επιδείνωση προϋπαρχουσών καρδιακών καταστάσεων όπως στηθάγχη ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρές καρδιακές διαταραχές (καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή), πνευμονικό οίδημα, πολυοργανική ανεπάρκεια, σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, νεφρική ανεπάρκεια και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση συμπτωμάτων μειώθηκε σημαντικά με τις επόμενες εγχύσεις και είναι <1% των ασθενών έως τον όγδοο κύκλο της θεραπείας με (που περιέχει) MabThera.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Το MabThera προκαλεί μείωση των Β κυττάρων στο 70-80% των ασθενών, αλλά σχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού μόνο σε μειοψηφία των ασθενών.

Υψηλότερη επίπτωση αναφέρθηκε για τοπικές λοιμώξεις Candida και έρπητα ζωστήρα σε τυχαιοποιημένες μελέτες που περιείχαν σκέλος MabThera. Αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις σε περίπου 4% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με MabThera. Συνολικά παρατηρήθηκαν υψηλότερες συχνότητες λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού κατά τη διάρκεια θεραπείας συντήρησης με MabThera για έως και 2 έτη όταν συγκρίθηκε με την παρατήρηση. Δεν αναφέρθηκε αθροιστική τοξικότητα αναφορικά με λοιμώξεις σε περίοδο θεραπείας 2 ετών. Επιπλέον, με τη θεραπεία με MabThera έχουν αναφερθεί άλλες σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις είτε νέες, είτε επανενεργοποιημένες, είτε επιδεινούμενες, ορισμένες εκ των οποίων ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε λάβει MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή στο πλαίσιο μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Παραδείγματα αυτών των σοβαρών ιογενών λοιμώξεων είναι οι λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς έρπητα (Κυτταρομεγαλοϊό, ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (Varicella Zoster Virus) και Ιό Απλού Έρπητα), ιό JC (ΠΠΑ)), εντεροϊό (μηνιγγοεγκεφαλίτιδα) και ιό ηπατίτιδας C (βλ. παράγραφο 4.4.). Σε κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί περιστατικά θανατηφόρας PML μετά από την επιδείνωση της νόσου και την επαναληπτική αγωγή. Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, η πλειοψηφία των οποίων ήταν σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera σε συνδυασμό με κυτταροτοξική θεραπεία. Στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ, η επίπτωση της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β 3^{ου}/4^{ου} βαθμού (επανενεργοποίηση και πρωτοπαθής λοίμωξη) ήταν 2% στο σκέλος R-FC έναντι 0% στο σκέλος FC. Παρατηρήθηκε εξέλιξη του σαρκώματος Kaposi σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε MabThera με προϋπάρχον σάρκωμα Kaposi. Αυτά τα περιστατικά εκδηλώθηκαν στις μη εγκεκριμένες ενδείξεις και οι ασθενείς ήταν στην πλειοψηφία τους θετικοί σε HIV.

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία 4 εβδομάδων με MabThera, αιματολογικές διαταραχές εκδηλώθηκαν σε μειοψηφία των ασθενών και ήταν συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες. Σοβαρή (3^{ου} και 4^{ου} βαθμού) ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 4,2% των ασθενών, αναιμία αναφέρθηκε στο 1,1% των ασθενών και θρομβοπενία αναφέρθηκε στο 1,7% των ασθενών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

συντήρησης με MabThera για έως και 2 έτη, αναφέρθηκαν λευκοπενία (5% έναντι 2%, 3^{ου}/4^{ου} βαθμού) και ουδετεροπενία (10% έναντι 4%, 3^{ου}/4^{ου} βαθμού) σε υψηλότερη επίπτωση συγκριτικά με την παρατήρηση. Η επίπτωση της θρομβοπενίας ήταν μικρή (<1 %, 3^{ου}/4^{ου} βαθμού) και δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των θεραπευτικών σκελών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε μελέτες με MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αναφέρθηκαν συνήθως 3^{ου}/4^{ου} βαθμού λευκοπενία (R-CHOP 88% έναντι CHOP 79%, R-FC 23% έναντι FC 12%), 3^{ου}/4^{ου} βαθμού ουδετεροπενία (R-CVP 24% έναντι CVP 14%, R-CHOP 97% έναντι CHOP 88%, R-FC 30% έναντι FC 19% στη μη προθεραπευμένη ΧΛΛ), πανκυτταροπενία 3^{ου}/4^{ου} βαθμού (R-FC 3% έναντι FC 1% στη μη προθεραπευμένη ΧΛΛ) με υψηλότερες συχνότητες συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία μόνο. Ωστόσο, η υψηλότερη επίπτωση της ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera και χημειοθεραπεία δεν σχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία μόνο. Οι μελέτες με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera σε μη προθεραπευμένη και υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ έχουν θεμελιώσει ότι σε έως και το 25% των ασθενών υπό θεραπεία με R-FC η ουδετεροπενία επιμεικύνθηκε (ορίζεται ως παραμονή του αριθμού των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ ανάμεσα στην ημέρα 24 και 42 μετά από την τελευταία δόση) ή εμφανίστηκε με όψιμη έναρξη (ορίζεται ως αριθμός ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ μετά από 42 ημέρες μετά από την τελευταία δόση σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη παρατεταμένη ουδετεροπενία ή οι οποίοι ανέκαμψαν πριν από την ημέρα 42) μετά από θεραπεία με MabThera συν FC. Δεν αναφέρθηκαν διαφορές στην επίπτωση της αναιμίας. Αναφέρθηκαν ορισμένα περιστατικά όψιμης ουδετεροπενίας, τα οποία εκδηλώθηκαν σε διάστημα μεγαλύτερο των τεσσάρων εβδομάδων μετά από την τελευταία έγχυση του MabThera. Στη μελέτη πρώτης γραμμής στη ΧΛΛ, οι ασθενείς σταδίου C κατά Binet εμφάνισαν περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα στο σκέλος R-FC συγκριτικά με το σκέλος FC (R-FC 83% έναντι FC 71%). Στη μελέτη της υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής ΧΛΛ, 3ου/4ου βαθμού θρομβοπενία αναφέρθηκε στο 11% των ασθενών στην ομάδα R-FC συγκριτικά με το 9% των ασθενών στην ομάδα FC.

Στις μελέτες του MabThera σε ασθενείς με μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, έχουν παρατηρηθεί παροδικές αυξήσεις στα επίπεδα IgM ορού μετά από την έναρξη της θεραπείας, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με υπεργλοιοτότητα και σχετιζόμενα συμπτώματα. Η παροδική αύξηση της IgM συνήθως επέστρεφε στο αρχικό τουλάχιστον επίπεδο σε διάστημα 4 μηνών.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Καρδιαγγειακές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με μονοθεραπεία MabThera αναφέρθηκαν σε ποσοστό 18,8% των ασθενών με συχνότερα αναφερόμενα συμβάματα να είναι η υπόταση και η υπέρταση. Αναφέρθηκαν περιστατικά αρρυθμίας 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής και της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας) και στηθάγχης κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, η επίπτωση 3^{ου}/4^{ου} βαθμού καρδιακών διαταραχών ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με MabThera και της παρατήρησης. Καρδιακά συμβάματα αναφέρθηκαν ως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής μαρμαρυγής, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας, της ισχαιμίας του μυοκαρδίου) στο 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με MabThera συγκριτικά με το <1% των ασθενών υπό παρατήρηση. Στις μελέτες αξιολόγησης του MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η επίπτωση των καρδιακών αρρυθμιών 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού, κατά κύριο λόγο των υπερκοιλιακών αρρυθμιών όπως είναι η ταχυκαρδία και ο κοιλικός πτερυγισμός/μαρμαρυγή, ήταν υψηλότερη στην ομάδα R-CHOP (14 ασθενείς, 6,9%) συγκριτικά με την ομάδα CHOP (3 ασθενείς, 1,5%). Όλες αυτές οι αρρυθμίες παρατηρήθηκαν είτε στο πλαίσιο μίας έγχυσης MabThera είτε σχετίζονταν με προδιαθεσικές καταστάσεις, όπως είναι ο πυρετός, η λοίμωξη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή η προϋπάρχουσα αναπνευστική και καρδιαγγειακή νόσος. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων R-CHOP και CHOP αναφορικά με την επίπτωση άλλων καρδιακών συμβαμάτων 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας, της νόσου του μυοκαρδίου και των εκδηλώσεων στεφανιαίας νόσου. Στη ΧΛΛ, η συνολική επίπτωση των καρδιακών διαταραχών 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού ήταν χαμηλή τόσο στη μελέτη πρώτης γραμμής (4% R-FC, 3% FC) όσο και στη μελέτη υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής νόσου (4% R-FC, 4% FC).

Αναπνευστικό σύστημα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας, η έκβαση ορισμένων εκ των οποίων ήταν θανατηφόρα.

Νευρολογικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (φάση θεραπείας εφόδου, η οποία αποτελείται από R-CHOP για οκτώ κύκλους κατά μέγιστο), τέσσερις ασθενείς (2 %), οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με R-CHOP και εμφάνιζαν στο σύνολό τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, εμφάνισαν θρομβοεμβολικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επίπτωση των άλλων θρομβοεμβολικών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Αντίθετα, τρεις ασθενείς (1,5%) εμφάνισαν αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα στην ομάδα CHOP, τα οποία σημειώθηκαν όλα κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Στη ΧΑΛ, η συνολική επίπτωση των διαταραχών του νευρικού συστήματος 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού ήταν χαμηλή τόσο στη μελέτη πρώτης γραμμής (4% R-FC, 4% FC) όσο και στη μελέτη υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής νόσου (3% R-FC, 3% FC).

Έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)/ συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS). Τα σημεία και συμπτώματα περιελάμβαναν οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, σπασμούς και μεταβολές της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση των PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με την απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είχαν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για τα PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένης της υποκείμενης νόσου του ασθενούς, της υπέρτασης, της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και/ή της χημειοθεραπείας.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Διάτρηση του γαστρεντερολογικού σωλήνα, η οποία οδήγησε σε ορισμένες περιπτώσεις σε θάνατο έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν MabThera για τη θεραπεία του λεμφώματος μη-Hodgkin (NHL). Στην πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων, το MabThera χορηγήθηκε με χημειοθεραπεία.

Επίπεδα IgG

Στην κλινική δοκιμή αξιολόγησης της θεραπείας συντήρησης με MabThera σε ανθεκτικό/υποτροπιάζον οξώδες λέμφωμα, τα διάμεσα επίπεδα IgG βρίσκονταν κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) (< 7 g/L) μετά από τη θεραπεία εφόδου σε αμφοτέρες τις ομάδες παρατήρησης και MabThera. Στην ομάδα παρατήρησης, το διάμεσο επίπεδο IgG αυξήθηκε στη συνέχεια πάνω από το LLN, αλλά παρέμεινε σταθερό στην ομάδα του MabThera. Η αναλογία των ασθενών με επίπεδα IgG κάτω του LLN ήταν περίπου 60% στην ομάδα του MabThera καθόλη τη διάρκεια θεραπείας των 2 ετών, ενώ μειώθηκε στην ομάδα παρατήρησης (36% μετά από 2 έτη).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένα εκ των οποίων με θανατηφόρο έκβαση.

Υποπληθυσμοί ασθενών - μονοθεραπεία με MabThera

Ηλικιωμένοι (65 ετών και άνω):

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου όλων των βαθμών και των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου 3^{ου}/4^{ου} βαθμού ήταν παρόμοιες σε ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με νεότερους σε ηλικία ασθενείς (κάτω των 65 ετών).

Ογκώδης νόσος:

Υπήρξε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου 3^{ου}/4^{ου} βαθμού στους ασθενείς με ογκώδη νόσο συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ογκώδη νόσο (25,6% έναντι 15,4%). Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου οποιουδήποτε βαθμού ήταν παρόμοια στις δύο αυτές ομάδες.

Επαναληπτική αγωγή:

Κατά την επαναληπτική αγωγή με περαιτέρω κύκλους MabThera, το ποσοστό των ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν παρόμοιο με το ποσοστό των ασθενών

για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου κατά την αρχική τους έκθεση (οποιοδήποτε βαθμού και ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου 3^{ου}/4^{ου} βαθμού).

Υποπληθυσμοί ασθενών-Θεραπεία συνδυασμού MabThera

Ηλικιωμένοι (65 ετών και άνω)

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος 3^{ου}/4^{ου} βαθμού ήταν υψηλότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με τους ασθενείς μικρότερης ηλικίας (κάτω των 65 ετών), με μη προθεραπευμένη ή υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Από τις κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους διατίθεται περιορισμένη εμπειρία με δόσεις μεγαλύτερες από την εγκεκριμένη δόση του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera. Η υψηλότερη ενδοφλέβια δόση του MabThera, η οποία έχει μελετηθεί έως σήμερα σε ανθρώπους είναι 5.000 mg (2.250 mg/m²), τα οποία μελετήθηκαν σε μία μελέτη κλιμάκωσης της δόσης σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Δεν εντοπίστηκαν επιπρόσθετα θέματα ασφάλειας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόπτουν αμέσως την έγχυση και να παρακολουθούνται στενά.

Σε τρεις ασθενείς της μελέτης SABRINA (BO22334) του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera για το NHL, χορηγήθηκε κατά λάθος το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης μέσω της ενδοφλέβιας οδού, έως μία μέγιστη δόση ριτουξιμάμπης 2.780 mg, χωρίς δυσμενή επίδραση. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή σφάλματος κατά τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής με MabThera, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Έχουν αναφερθεί πέντε περιστατικά υπερδοσολογίας με MabThera μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος. Για τα τρία περιστατικά δεν αναφέρθηκε ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι δύο ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν συμπτώματα γριπώδους συνδρομής με δόση 1,8 g rituximab και θανατηφόρος αναπνευστική ανεπάρκεια με δόση 2 g rituximab.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, συζεύξεις αντισωμάτων-φαρμάκων, κωδικός ATC: L01FA01

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera περιέχει ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), ένα ένζυμο, το οποίο χρησιμοποιείται για την αύξηση της διασποράς και της απορρόφησης των συγχωρηγούμενων ουσιών, όταν χορηγείται υποδόρια.

Μηχανισμός δράσης

Το rituximab δεσμεύεται ειδικά με το διαμεμβρανικό αντιγόνο, CD20, μία μη-γλυκοζυλιωμένη φωσφοπρωτεΐνη, η οποία εντοπίζεται στα προ-B και ώριμα B λεμφοκύτταρα. Το αντιγόνο εκφράζεται σε ποσοστό >95 % επί του συνόλου των μη-Hodgkin λεμφωμάτων B κυτταρικής σειράς.

Το CD20 εντοπίζεται τόσο στα φυσιολογικά όσο και στα κακοήγη Β κύτταρα, όχι όμως και στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, τα προ-Β κύτταρα, τα φυσιολογικά πλασματοκύτταρα ή άλλους φυσιολογικούς ιστούς. Το συγκεκριμένο αντιγόνο δεν ενδοκυττώνεται μετά από τη δέσμευσή του με το αντίσωμα και δεν αποπίπτει από την κυτταρική επιφάνεια. Το CD20 δεν κυκλοφορεί στο πλάσμα ως ελεύθερο αντιγόνο και, επομένως, δεν ανταγωνίζεται για τη δέσμευση με το αντίσωμα.

Το τμήμα Fab του rituximab δεσμεύεται στο αντιγόνο CD20 των Β-λεμφοκυττάρων και το τμήμα Fc μπορεί να επιστρεφεί ανοσολογικούς δραστικούς μηχανισμούς με σκοπό τη διαμεσολάβηση στη λύση των Β κυττάρων. Πιθανοί μηχανισμοί της διαμεσολαβούμενης κυτταρικής λύσεως περιλαμβάνουν την εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα (CDC) κυτταροτοξικότητα που προκύπτει από τη δέσμευση C1q, και την εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταροτοξικότητα μέσω κυτταρικής ανοσίας (ADCC) που προκαλείται από έναν ή περισσότερους από τους Fcγ υποδοχείς της επιφάνειας των κοκκιοκυττάρων, μακροφάγων και NK κυττάρων. Έχει επίσης καταδειχθεί ότι η δέσμευση του rituximab στο CD20 αντιγόνο των Β λεμφοκυττάρων προκαλεί κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο αριθμός των περιφερικών Β κυττάρων μειώθηκε κάτω του φυσιολογικού μετά από την ολοκλήρωση της χορήγησης της πρώτης δόσης MabThera. Σε ασθενείς υπό θεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες, η ανάκαμψη των Β κυττάρων άρχισε μέσα σε 6 μήνες θεραπείας και γενικά επέστρεψε στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 12 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας, αν και σε ορισμένους ασθενείς αυτό μπορεί να διαρκέσει περισσότερο (έως διάμεσο χρόνο ανάκαμψης 23 μηνών μετά από τη θεραπεία εφόδου). Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρατηρήθηκε άμεση εξάλειψη των Β-κυττάρων στο περιφερικό αίμα μετά από δύο εγχύσεις MabThera 1.000 mg μεταξύ των οποίων μεσολάβησε διάστημα 14 ημερών. Ο αριθμός των Β κυττάρων στο περιφερικό αίμα αρχίζει να αυξάνεται από την Εβδομάδα 24 και στοιχεία πολλαπλασιασμού των Β-κύτταρων παρατηρούνται στην πλειοψηφία των ασθενών μέχρι την Εβδομάδα 40, όταν το MabThera χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Πραγματοποιήθηκε μία μελέτη δύο μερών, φάσης Ib, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτού σχεδιασμού, παράλληλων ομάδων (SAWYER BO25341), σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ, προκειμένου να διερευνηθεί η μη κατωτερότητα του φαρμακοκινητικού προφίλ, μαζί με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Ο στόχος του Μέρους 1 ήταν να επιλεγεί η δόση του υποδόριου σκευάσματος MabThera που οδήγησε σε συγκρίσιμα επίπεδα C_{trough} του MabThera στον ορό συγκριτικά με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera. Ένα σύνολο 64 ασθενών με ΧΛΛ εντάχθηκαν σε οποιοδήποτε σημείο πριν από τον κύκλο 5, κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Η δόση των 1600 mg του υποδόριου σκευάσματος MabThera επελέγη για το Μέρος 2 της μελέτης.

Ο στόχος του Μέρους 2 ήταν να θεμελιωθεί η μη κατωτερότητα στα παρατηρηθέντα επίπεδα C_{trough} ανάμεσα στην επιλεγμένη υποδόρια δόση MabThera και στην ενδοφλέβια δόση αναφοράς του MabThera.

Ένα σύνολο 176 ασθενών με ΧΛΛ τυχαιοποιήθηκαν στις ακόλουθες δύο ομάδες θεραπείας:

- Υποδόριο MabThera (n= 88): 1^{ος} κύκλος ενδοφλέβιου MabThera 375 mg/m² σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συν επόμενοι κύκλοι (2-6) υποδόριου MabThera 1600 mg σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

- Ενδοφλέβιο MabThera (n= 88): 1^{ος} κύκλος ενδοφλέβιου MabThera 375 mg/m² σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ακολουθούμενος από έως και 5 κύκλους ενδοφλέβιου MabThera 500 mg/m² σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Τα ποσοστά ανταπόκρισης στην ανάλυση των 176 ασθενών στο Μέρος 2 της SAWYER παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 **Αποτελέσματα της SAWYER (BO25341), σε σχέση με την αποτελεσματικότητα (Πληθυσμός με Πρόθεση για Θεραπεία, Intent to Treat Population)**

		Μέρος 2 N = 176	
		Rituximab σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης (n = 88)	Rituximab σκεύασμα υποδόριας χορήγησης (n = 88)
ORR^a	Εκτίμηση σημείου	80.7% (n = 71)	85.2% (n = 75)
	95% CI	[70.9%, 88.3%]	[76.1%, 91.9%]
CRR^a	Εκτίμηση σημείου	31.8% (n = 28)	27.3% (n = 24)
	95% CI	[22.3%, 42.6%]	[18.3%, 37.8%]
PFS^b	Ποσοστό με σύμβαμα στην PFS	42.0% (n = 37)	34.1% (n = 30)
	95% CI	0.76 [0.47%, 1.23%]	

ORR – Ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης

CRR – Ποσοστό Πλήρους Ανταπόκρισης

PFS – Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (ποσοστό με σύμβαμα, πρόοδο νόσου/υποτροπή ή θάνατο από οποιαδήποτε αιτία)

^a – σε επίσκεψη παρακολούθησης στους 3 μήνες (Μέρος 2)

^b – τη στιγμή της τελικής ανάλυσης (διάμεση παρακολούθηση 53 μήνες)

Συνολικά, τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera 1600 mg διαθέτει συγκρίσιμο προφίλ οφέλους/κινδύνου με αυτό του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera 500 mg/m².

Ανοσογονικότητα

Τα δεδομένα από το πρόγραμμα ανάπτυξης του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης του MabThera υποδεικνύουν ότι ο σχηματισμός αντι-rituximab αντισωμάτων μετά από την υποδόρια χορήγηση είναι συγκρίσιμος με αυτόν που παρατηρείται μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση.

Στη δοκιμή SAWYER (BO25341) η επίπτωση των αντι-rituximab αντισωμάτων, τα οποία επάγονται/ενισχύονται από τη θεραπεία, ήταν παρόμοια στα δύο σκέλη θεραπείας: 15% σκέλος ενδοφλέβιας χορήγησης έναντι 12% στο σκέλος υποδόριας χορήγησης. Η επίπτωση των αντι-rituximab αντισωμάτων, τα οποία επάγονται/ενισχύονται από τη θεραπεία, η οποία μετρήθηκε μόνο στους ασθενείς στο σκέλος υποδόριας χορήγησης, ήταν 12%. Κανένας από τους ασθενείς με θετική δοκιμασία για αντι-rHuPH20 αντισώματα δεν είχε και θετική δοκιμασία για αντισώματα αδρανοποίησης.

Η κλινική σημασία της ανάπτυξης αντισωμάτων αντι-rituximab ή αντι-rHuPH20 μετά από τη θεραπεία με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera δεν είναι γνωστή. Δεν υπήρξε επίδραση της παρουσίας των αντισωμάτων αντι-rituximab ή αντι-rHuPH20 στην ασφάλεια, στην αποτελεσματικότητα ή στη φαρμακοκινητική του MabThera.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση MabThera στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Σε δύο ανοιχτού σχεδιασμού τυχαιοποιημένες δοκιμές, συνολικά 817 μη προθεραπευμένοι ασθενείς και 552 ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε χημειοθεραπεία FC (φλουδαραβίνη 25 mg/m², κυκλοφωσφαμίδη 250 mg/m², Ημέρες 1-3) κάθε 4 εβδομάδες για 6 κύκλους, είτε MabThera σε συνδυασμό με FC (R-FC). Το MabThera χορηγήθηκε σε δόση 375 mg/m² κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου μία ημέρα πριν από τη χημειοθεραπεία και σε δόση 500 mg/m² την Ημέρα 1 κάθε επόμενου κύκλου θεραπείας. Οι ασθενείς αποκλείονταν από τη μελέτη στην υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ εάν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα ή εάν ήταν ανθεκτικοί (το οποίο ορίζεται ως αποτυχία επίτευξης μερικής ύφεσης για τουλάχιστον 6 μήνες) στη φλουδαραβίνη ή σε οποιοδήποτε νουκλεοσιδικό ανάλογο. Συνολικά 810 ασθενείς (403 R-FC, 407 FC) για τη μελέτη πρώτης γραμμής (Πίνακας 2α και Πίνακας 2β) και 552 ασθενείς (276 R-FC, 276 FC) για τη μελέτη υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής νόσου (Πίνακας 3) αναλύθηκαν για αποτελεσματικότητας.

Στη μελέτη πρώτης γραμμής, μετά από διάμεσο χρόνο παρατήρησης 48,1 μηνών, η διάμεση PFS ήταν 55 μήνες στην ομάδα R-FC και 33 μήνες στην ομάδα FC ($p < 0,0001$, δοκιμασία log-rank). Η ανάλυση της συνολικής επιβίωσης έδειξε σημαντικό όφελος της θεραπείας R-FC έναντι της μονοθεραπείας με χημειοθεραπεία FC ($p = 0,0319$, δοκιμασία log-rank) (Πίνακας 2α). Το όφελος σε επίπεδο PFS παρατηρήθηκε συστηματικά στις περισσότερες υποομάδες ασθενών που αναλύθηκαν ανάλογα με τον κίνδυνο της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση (δηλ. στάδια A-C κατά Binet) (Πίνακας 2β).

Πίνακας 2α Θεραπεία πρώτης γραμμής της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας
Επισκόπηση των αποτελεσμάτων σε σχέση με την αποτελεσματικότητα για το
MabThera συν FC έναντι μονοθεραπείας με FC – διάμεσος χρόνος παρατήρησης
48,1 μηνών

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Υπολογισμός κατά Kaplan-Meier του διάμεσου χρόνου έως το σύμβαμα (μήνες)			Μείωση κινδύνου
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-Rank τιμή p	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Συνολική επιβίωση	NR	NR	0,0319	27%
Ελεύθερη συμβάντων επιβίωση	31,3	51,8	<0,0001	44%
Ποσοστό ανταπόκρισης (CR, nPR, ή PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.a.
Ποσοστά CR	16,9%	36,0%	<0,0001	n.a.
Διάρκεια ανταπόκρισης*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Επιβίωση χωρίς νόσο (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Χρόνος έως τη νέα θεραπεία	47,2	69,7	<0,0001	42%

Ανάλυση ποσοστού ανταπόκρισης και ποσοστών CR χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία χετράγωνο. NR: δεν επετεύχθη, n.a.: δεν εφαρμόζεται

*: ισχύει μόνο για τους ασθενείς που επιτυγχάνουν CR, nPR, PR

**: ισχύει μόνο για τους ασθενείς που επιτυγχάνουν CR

Πίνακας 2β Θεραπεία πρώτης γραμμής της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας
Λόγοι κινδύνου της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου ανάλογα με το στάδιο Binet
(ITT) – διάμεσος χρόνος παρατήρησης 48,1 μηνών

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)	Αριθμός ασθενών		Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ)	τιμή p (δοκιμασία Wald, χωρίς προσαρμογή)
	FC	R-FC		
Στάδιο A κατά Binet	22	18	0,39 (0,15, 0,98)	0,0442
Στάδιο B κατά Binet	259	263	0,52 (0,41, 0,66)	<0,0001
Στάδιο C κατά Binet	126	126	0,68 (0,49, 0,95)	0,0224

ΔΕ: Διάστημα εμπιστοσύνης

Στη μελέτη υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής νόσου, η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (κύριο καταληκτικό σημείο) ήταν 30,6 μήνες στην ομάδα R-FC και 20,6 μήνες στην ομάδα FC ($p=0,0002$, δοκιμασία log-rank). Όφελος σε επίπεδο PFS παρατηρήθηκε σε σχεδόν όλες τις υποομάδες ασθενών που αναλύθηκαν ανάλογα με τον κίνδυνο νόσου κατά την αρχική εκτίμηση. Αναφέρθηκε μικρή αλλά όχι σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση στο σκέλος R-FC συγκριτικά με το σκέλος FC. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά/κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσο.

Πίνακας 3 Θεραπεία της υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας – επισκόπηση των αποτελεσμάτων σε σχέση με την αποτελεσματικότητα για το MabThera συν FC έναντι της μονοθεραπείας με FC (διάμεσος χρόνος παρατήρησης 25,3 μηνών)

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Υπολογισμός κατά Kaplan-Meier του διάμεσου χρόνου έως το σύμβαμα (μήνες)			Μείωση κινδύνου
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank τιμή p	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Συνολική επιβίωση	51,9	NR	0,2874	17%
Ελεύθερη συμβάντων επιβίωση	19,3	28,7	0,0002	36%
Ποσοστό ανταπόκρισης (CR, nPR, ή PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Ποσοστά CR	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Διάρκεια ανταπόκρισης*	27,6	39,6	0,0252	31%
Επιβίωση χωρίς νόσο (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Χρόνος έως τη νέα θεραπεία για τη ΧΛΛ	34,2	NR	0,0024	35%

Ανάλυση ποσοστού ανταπόκρισης και ποσοστών CR χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία χ τετράγωνο.

*: ισχύει μόνο για τους ασθενείς που επιτυγχάνουν CR, nPR, PR, NR: δεν επετεύχθη

n.a.: δεν εφαρμόζεται

**: ισχύει μόνο για τους ασθενείς που επιτυγχάνουν CR

Τα αποτελέσματα από άλλες υποστηρικτικές μελέτες χρήσης του MabThera σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα (συμπεριλαμβανομένων των CHOP, FCM, PC, PCM, βενδαμυστίνης και κλαδριμπίνης) για τη θεραπεία των μη προθεραπευμένων ασθενών και/ή των ασθενών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ έχουν επιδείξει, επίσης, υψηλά ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης με όφελος σε επίπεδο ποσοστών PFS, παρά την ηπίως υψηλότερη τοξικότητα (ειδικά μυελοτοξικότητα). Οι μελέτες αυτές υποστηρίζουν τη χρήση του MabThera με οποιαδήποτε χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα σε περίπου 180 ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με

MabThera έχουν δείξει κλινικό όφελος (συμπεριλαμβανομένης της CR) και υποστηρίζουν την επαναληπτική αγωγή με MabThera.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει απαλλαγεί από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με rituximab σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού με ΧΛΛ. Βλ. Παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το MabThera στη σταθερή δόση των 1600 mg χορηγήθηκε για 5 κύκλους υποδόριας σε διαστήματα 4 εβδομάδων, μετά από τον πρώτο κύκλο του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (φλουδαραβίνη και κυκλοφωσφαμίδη (FC)). Η C_{max} του MabThera στον ορό στον Κύκλο 6 ήταν χαμηλότερη στο σκέλος του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης συγκριτικά με το σκέλος του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης, με γεωμετρικές μέσες τιμές (CV%) 202 (36,1) $\mu\text{g/mL}$ και 280 (24,6) $\mu\text{g/mL}$ με προκύπτοντα γεωμετρικό μέσο λόγο ($C_{max,SC}/C_{max,IV}$) 0,719 (90% CI: 0,653, 0,792). Ο γεωμετρικός μέσος t_{max} στην ομάδα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera ήταν περίπου 3 ημέρες συγκριτικά με τον t_{max} που παρατηρήθηκε στο τέλος ή κοντά στο τέλος της έγχυσης για την ομάδα του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές C_{trough} (CV%) στον Κύκλο 5 (προ-δόση Κύκλος 6) ήταν υψηλότερες στην ομάδα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera συγκριτικά με την ομάδα του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης MabThera, 97,5 $\mu\text{g/mL}$ (42,6) έναντι 61,5 $\mu\text{g/mL}$ (63,9) αντίστοιχα με προκύπτοντα προσαρμοσμένο γεωμετρικό μέσο λόγο [90% CI] 1,53 [1,27-1,85]. Παρόμοια, οι γεωμετρικές μέσες τιμές AUC (CV%) στον Κύκλο 6 ήταν υψηλότερες στην ομάδα του σκευάσματος για υποδόρια χορήγηση συγκριτικά με την ομάδα του σκευάσματος για ενδοφλέβια χορήγηση: 4088 $\mu\text{g}\cdot\text{ημέρα/mL}$ (34,2) έναντι 3630 $\mu\text{g}\cdot\text{ημέρα/mL}$ (32,8) αντίστοιχα με προκύπτοντα προσαρμοσμένο γεωμετρικό μέσο λόγο [90% CI] 1,10 [0,98-1,24]. Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της μελέτης BO25341 (SAWYER) υπολογίστηκε μία απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 68,4%.

Κατανομή/Αποβολή

Ο εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης MabThera 1600mg είναι 30 ημέρες, η εκτιμώμενη κάθαρση είναι 0,22 L/ημέρα και ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος είναι 4,65 L.

Ειδικοί πληθυσμοί

Όπως συνηθίζεται με τα μονοκλωνικά αντισώματα, οι παράμετροι φαρμακοκινητικής του rituximab εξαρτώνταν από τις τιμές του μεγέθους του σώματος. Όλες οι παράμετροι για την κάθαρση και τον όγκο αυξήθηκαν με το BSA (Body Surface Area). Επιπρόσθετα, ο κεντρικός όγκος ήταν ελαφρώς (9%) χαμηλότερος στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες. Οι παράμετροι για την απορρόφηση του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης μειώθηκαν με τον αυξανόμενο BMI (Δείκτη Μάζας Σώματος). Οι υπό όρους προσομοιώσεις οι οποίες συνόψισαν την επίδραση όλων των εξαρτήσεων από το μέγεθος του σώματος στην έκθεση της ριτουξιμάμπης κατέδειξαν ότι, ενώ η σταθερή υποδόρια χορήγηση οδηγεί σε μεγαλύτερες διαφορές στην έκθεση (C_{trough} και AUC_{τ}) μεταξύ ατόμων με χαμηλά και υψηλά μεγέθη σώματος συγκριτικά με την προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος ενδοφλέβια χορήγηση, επιτρέπει τη διατήρηση των τιμών C_{trough} και AUC_{τ} για όλες τις ομάδες μεγέθους σώματος σε επίπεδα όχι χαμηλότερα από τα επίπεδα που επιτεύχθηκαν με την ενδοφλέβια χορήγηση, επιτυγχάνοντας επομένως τουλάχιστον τον ίδιο στόχο κορεσμού όπως η ενδοφλέβια χορήγηση. Για τα άτομα που ζύγιζαν > 90 kg, οι τιμές C_{trough} ήταν ίδιες για τα σχήματα ενδοφλέβιας και υποδόριας χορήγησης. Για τα άτομα που ζύγιζαν 60-90 kg και < 60 kg, οι μέσες τιμές C_{trough} μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν περίπου 16% και 34% χαμηλότερες συγκριτικά με το σχήμα υποδόριας χορήγησης, αντίστοιχα. Ομοίως, για τα άτομα στο τριτημόριο υψηλού BSA, οι τιμές C_{trough} ήταν ίδιες για τα σχήματα ενδοφλέβιας και υποδόριας χορήγησης. Για τα άτομα στα τριτημόρια μεσαίου και χαμηλού BSA, οι

μέσες τιμές C_{trough} μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν περίπου 12% και 26% χαμηλότερες συγκριτικά με το σχήμα υποδόριας χορήγησης.

Εκτός από την εξάρτηση από το μέγεθος του σώματος, η χρονοεξαρτώμενη κάθαρση ήταν υψηλότερη σε άτομα με υψηλότερο μέγεθος όγκου κατά την έναρξη, το οποίο είναι συνεπές με τη διαμεσολαβούμενη από τον στόχο αποβολή. Η υψηλότερη χρονοεξαρτώμενη κάθαρση σε άτομα με υψηλότερο φορτίο νόσου θα οδηγούσε σε χαμηλότερη αρχική έκθεση και σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα που θα χρειαζόταν για την επίτευξη της ίδιας έκθεσης όπως σε άτομα με χαμηλότερο φορτίο νόσου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το rituximab έχει δείχθει ότι είναι εξαιρετικά ειδικό για το αντιγόνο CD20 των B κυττάρων. Σε μελέτες τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus δεν παρατηρήθηκε καμία άλλη επίδραση, εκτός από την αναμενόμενη φαρμακολογική μείωση των B κυττάρων στο περιφερικό αίμα και στο λεμφικό ιστό.

Έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της ανάπτυξης σε πιθήκους cynomolgus σε δόσεις μέχρι και 100 mg/kg (θεραπεία στις ημέρες 20-50 της κύησης) και δεν αποκάλυψαν καμία ένδειξη τοξικότητας για το έμβρυο λόγω του rituximab. Ωστόσο, παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη φαρμακολογική μείωση των B-κυττάρων στα λεμφοειδή όργανα των εμβρύων, η οποία επέμεινε στη μεταγεννητική περίοδο και συνοδεύτηκε από μείωση των επιπέδων της IgG των αντίστοιχων νεογνών ζώων. Ο αριθμός των B-κυττάρων επανήλθε στις φυσιολογικές τιμές στα συγκεκριμένα ζώα μέσα σε 6 μήνες από τη γέννησή τους και δεν επέδρασε αρνητικά στην αντίδραση στην ανοσοποίηση.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι καθιερωμένοι έλεγχοι για να διερευνηθεί η μεταλλαξιογένεση, καθώς οι έλεγχοι αυτού του είδους δεν αφορούν το συγκεκριμένο μόριο. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για να θεμελιωθεί το δυναμικό καρκινογένεσης του rituximab. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες για να προσδιοριστούν οι επιδράσεις του rituximab ή της rHuPH20 στη γονιμότητα. Σε γενικές μελέτες τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus, δεν έχουν παρατηρηθεί επιβλαβείς επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα πιθήκων αρσενικού ή θηλυκού γένους. Επιπλέον, δεν έχουν καταδειχθεί επιδράσεις στην ποιότητα του σπέρματος σε σχέση με την rHuPH20.

Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε επίμυες, η rHuPH20 προκάλεσε μειωμένο εμβρυϊκό βάρος και απώλεια εμφυτεύσεων σε συστηματικές εκθέσεις επαρκώς πάνω από τα θεραπευτικά επίπεδα έκθεσης των ανθρώπων.

Δεν υπάρχουν στοιχεία δυσμορφογένεσης (δηλ. τερατογένεσης) λόγω της συστηματικής έκθεσης στην rHuPH20.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20)

Ιστιδίνη

Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική

Διυδρική α,α-τρεαλόζη

Μεθιονίνη

Πολυσορβικό 80 (E433)

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες ανάμεσα στο σκεύασμα υποδόριας χορήγησης MabThera και το υλικό της σύριγγας από πολυπροπυλένιο ή πολυανθρακικό ή τις βελόνες ένεσης και μεταφοράς από ανοξείδωτο ατσάλι και τα κωνικά πώματα Luer πολυαιθυλενίου.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 έτη

Μετά από το πρώτο άνοιγμα

Από τη στιγμή που θα μεταφερθεί από το φιαλίδιο στη σύριγγα, το διάλυμα του σκευάσματος για υποδόρια χορήγηση MabThera είναι φυσικά και χημικά σταθερό για 48 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C – 8 °C και στη συνέχεια για 8 ώρες στους 30°C σε διάχυτο φως.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η παρασκευή του θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Άχρωμο φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με πώμα από ελαστικό βουτύλιο με μεμβράνη σφράγισης από φύλλο αλουμινίου και μπλε πλαστικό αποσπώμενο δίσκο, το οποίο περιέχει 1600 mg/13,4 mL rituximab.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το MabThera διατίθεται σε στείρα, ελεύθερα συντηρητικών και πυρετογόνων, φιαλίδια μίας χρήσης. Χρησιμοποιήστε αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα για να προετοιμάσετε το MabThera. Ένα αφαιρούμενο αυτοκόλλητο περιλαμβάνεται επί των φιαλιδίων, το οποίο καθορίζει την περιεκτικότητα, την οδό χορήγησης και την ένδειξη. Αυτό το αυτοκόλλητο θα πρέπει να αφαιρείται από το φιαλίδιο και να επικολλάται στη σύριγγα πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να τηρούνται αυστηρά τα ακόλουθα σημεία αναφορικά με τη χρήση και την απόρριψη των συρίγγων και των άλλων αιχμηρών αντικειμένων ιατρικής χρήσης:

- Οι βελόνες και οι σύριγγες ποτέ δεν θα πρέπει να επαναχρησιμοποιούνται.
- Τοποθετήστε όλες τις χρησιμοποιημένες βελόνες και σύριγγες σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων (αναλώσιμο περιέκτη ανθεκτικό στις διατρήσεις).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/067/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 2 Ιουνίου 1998

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Μαΐου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
ΗΠΑ

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

Samsung BioLogics
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Κορέα

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του Αρθρου 107γ(7), της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης που όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- **Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων**
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας PSUR και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Μη ογκολογικές ενδείξεις

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να διασφαλίσει ότι όλοι οι ιατροί, οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφήσουν το MabThera έχουν λάβει τα ακόλουθα:

Πληροφορίες του προϊόντος
Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς

Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς για το MabThera σε μη ογκολογικές ενδείξεις θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Την αναγκαιότητα να φέρουν την κάρτα ανά πάσα στιγμή και να δείχνουν την κάρτα σε όλους τους επαγγελματίες της υγείας
- Προειδοποίηση για τον κίνδυνο των λοιμώξεων και της PML, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων
- Την αναγκαιότητα των ασθενών να επικοινωνήσουν με τον επαγγελματία υγείας τους, εάν παρουσιάσουν συμπτώματα

Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς πρέπει να συμφωνηθούν με τις αρμόδιες εθνικές αρχές πριν από τη διανομή του εκπαιδευτικού υλικού.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MabThera 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
rituximab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 10 mg/mL rituximab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κιτρικό νάτριο, πολυσορβικό 80, χλωριούχο νάτριο, υδροξείδιο νατρίου, υδροχλωρικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
100 mg / 10 mL
2 φιαλίδια των 10 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/067/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

MabThera 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

rituximab

Ενδοφλέβια έγχυση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Φιαλίδιο των 10 mL (10 mg/mL)

100 mg / 10 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MabThera 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
rituximab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 10 mg/mL rituximab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κιτρικό νάτριο, πολυσορβικό 80, χλωριούχο νάτριο, υδροξείδιο νατρίου, υδροχλωρικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
500 mg / 50 mL
1 φιαλίδιο των 50 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/067/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

MabThera 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

rituximab

Ενδοφλέβια έγχυση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Φιαλίδιο των 50 mL (10 mg/mL)

500 mg / 50 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MabThera 1400 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση

rituximab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 1400 mg/11,7 mL rituximab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20)

Ιστιδίνη

Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική

Διυδρική α,α-τρεαλόζη

Μεθιονίνη

Πολυσορβικό 80

Ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1400 mg/11,7 mL

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/067/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

MabThera 1400 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση

rituximab

υποδόριο

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για υποδόρια χρήση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1400 mg/11,7 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πληροφορίες που θα αναγράφονται στο Αφαιρούμενο αυτοκόλλητο

Lot

MabThera 1400 mg

rituximab

1400 mg/11,7 mL

SC για Μη-Hodgkin Λέμφωμα

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MabThera 1600 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση

rituximab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 1600 mg/13,4 mL rituximab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20)

Ιστιδίνη

Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική

Διυδρική α,α-τρεαλόζη

Μεθιονίνη

Πολυσορβικό 80

Ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1600 mg/13,4 mL

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/067/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

MabThera 1600 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση

rituximab

υποδόριο

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για υποδόρια χρήση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1600 mg/13,4 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πληροφορίες που θα αναγράφονται στο Αφαιρούμενο αυτοκόλλητο

Lot

MabThera 1600 mg

rituximab

1600 mg/13,4 mL

SC για Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς για το MabThera για ασθενείς με μη ογκολογικές ασθένειες

Γιατί μου έχει δοθεί η συγκεκριμένη κάρτα;

Αυτό το φάρμακο μπορεί να σας κάνει περισσότερο ευάλωτο/η στις λοιμώξεις. Αυτή η κάρτα σας ενημερώνει για τα εξής:

- Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το MabThera
- Ποια είναι τα σημεία της λοίμωξης
- Τι θα πρέπει να κάνετε εάν πιστεύετε ότι μπορεί να έχετε προσβληθεί από λοίμωξη.

Περιλαμβάνει επίσης το ονοματεπώνυμό σας και το ονοματεπώνυμο και το τηλέφωνο του γιατρού σας στο οπισθόφυλλο.

Τι θα πρέπει να κάνω με αυτή την κάρτα;

- Να έχετε συνεχώς μαζί σας αυτή την κάρτα – για παράδειγμα στο πορτοφόλι ή την τσάντα σας
- Δείξτε αυτή την κάρτα σε όλους τους γιατρούς, νοσηλευτές ή οδοντίατρους που θα επισκεφτείτε – όχι μόνο στον ειδικό ιατρό που σας συνταγογραφεί το MabThera.

Κρατήστε αυτή την κάρτα πάνω σας για 2 χρόνια μετά από τη χορήγηση της τελευταίας δόσης του MabThera. Αυτό συμβαίνει γιατί μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες αρκετούς μήνες μετά από τη χορήγηση της θεραπείας.

Πότε δεν θα πρέπει να λάβω το MabThera;

Μην πάρετε το MabThera εάν έχετε ενεργή λοίμωξη ή σοβαρό πρόβλημα με το ανοσοποιητικό σας σύστημα

Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν λαμβάνετε ή έχετε λάβει προηγουμένως φάρμακα, τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Σε αυτά περιλαμβάνεται η χημειοθεραπεία.

Ποια είναι τα σημάδια της λοίμωξης;
Προσέξτε τα ακόλουθα πιθανά σημεία λοίμωξης:

Τι άλλο θα πρέπει να γνωρίζω;

Σπάνια, το MabThera μπορεί να προκαλέσει μία σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη, η οποία ονομάζεται «Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια» ή ΠΠΛ. Μπορεί να είναι θανατηφόρος.

• Στα σημάδια της ΠΠΛ περιλαμβάνονται τα εξής:

- Σύγχυση, απώλεια της μνήμης ή προβλήματα στη σκέψη
- Απώλεια ισορροπίας ή αλλαγή στον τρόπο βάδισης ή ομιλίας
- Μειωμένη δύναμη ή αδυναμία στη μία πλευρά του σώματός σας
- Θολή όραση ή απώλεια της όρασης.

Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά, ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Θα πρέπει επίσης να τους ενημερώσετε για τη θεραπεία σας με το MabThera.

Πού μπορώ να βρω περισσότερες πληροφορίες;

Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης του MabThera για περισσότερες πληροφορίες.

Ημερομηνία έναρξης της θεραπείας και στοιχεία επικοινωνίας

Ημερομηνία πιο πρόσφατης

έγχυσης: _____

Ημερομηνία πρώτης έγχυσης: _____

Ονοματεπώνυμο

ασθενούς: _____

Ονοματεπώνυμο

γιατρού: _____

Στοιχεία επικοινωνίας γιατρού:

Βεβαιωθείτε ότι θα έχετε μαζί σας έναν κατάλογο όλων των φαρμάκων που παίρνετε, όταν θα επισκεφθείτε έναν επαγγελματία υγειονομικής περίθαλψης.

Παρακαλείστε να συζητήσετε με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τις πληροφορίες αυτής της κάρτας.

• Πυρετός ή βήχας συνεχώς • Απώλεια βάρους • Πόνος χωρίς τραυματισμό • Γενικό αίσθημα αδιαθεσίας ή νωθρότητας. Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά, ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Θα πρέπει επίσης να τους ενημερώσετε για τη θεραπεία σας με το MabThera.	
---	--

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

MabThera 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
MabThera 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ριτουξιμάμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το MabThera και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το MabThera
3. Πώς χορηγείται το MabThera
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το MabThera
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το MabThera και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το MabThera

Το MabThera περιέχει τη δραστική ουσία «ριτουξιμάμπη». Πρόκειται για μία μορφή πρωτεΐνης, η οποία ονομάζεται «μονοκλωνικό αντίσωμα». Δεσμεύεται στην επιφάνεια ενός τύπου λευκοκυττάρων, τα οποία ονομάζονται «B-λεμφοκύτταρα». Όταν η ριτουξιμάμπη δεσμεύεται στην επιφάνεια αυτού του κυττάρου, προκαλεί το θάνατό του.

Ποια είναι η χρήση του MabThera

Το MabThera χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μερικών διαφορετικών καταστάσεων σε ενήλικες και παιδιά. Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει το MabThera για τη θεραπεία των:

α) Μη-Hodgkin λέμφωμα

Πρόκειται για μία ασθένεια του λεμφικού ιστού (τμήματος του ανοσοποιητικού συστήματος), η οποία προσβάλλει έναν τύπο λευκοκυττάρων, τα οποία ονομάζονται B-λεμφοκύτταρα.

Στους ενήλικες το MabThera μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή μαζί με άλλα φάρμακα, τα οποία ονομάζονται «χημειοθεραπεία».

Στους ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, το MabThera μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία συντήρησης επί 2 χρόνια μετά από την ολοκλήρωση της αρχικής θεραπείας.

Στα παιδιά και τους εφήβους, το MabThera χορηγείται σε συνδυασμό με «χημειοθεραπεία».

β) Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) είναι η πιο συχνή μορφή λευχαιμίας σε ενήλικες. Η ΧΛΛ επηρεάζει ένα συγκεκριμένο λεμφοκύτταρο, το B κύτταρο, το οποίο προέρχεται από το μυελό των οστών και αναπτύσσεται στους λεμφαδένες. Οι ασθενείς με ΧΛΛ έχουν πολλά μη φυσιολογικά λεμφοκύτταρα, τα οποία συγκεντρώνονται κυρίως στο μυελό των οστών και το αίμα. Ο πολλαπλασιασμός αυτών των μη φυσιολογικών B-λεμφοκυττάρων είναι η αιτία των συμπτωμάτων που έχετε. Το MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία καταστρέφει αυτά τα κύτταρα, τα οποία σταδιακά απομακρύνονται από το σώμα με βιολογικές διαδικασίες.

γ) Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το MabThera χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία νόσος των αρθρώσεων. Τα Β λεμφοκύτταρα εμπλέκονται στην αιτία κάποιων από τα συμπτώματα που έχετε. Το MabThera χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ανθρώπους που έχουν ήδη δοκιμάσει άλλα φάρμακα, αλλά είτε τα άλλα φάρμακα έχουν ήδη σταματήσει να είναι αποτελεσματικά, ή δεν είναι αρκετά αποτελεσματικά ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Το MabThera συνήθως λαμβάνεται μαζί με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται μεθοτρεξάτη.

Το MabThera έχει δείξει ότι επιβραδύνει τη βλάβη των αρθρώσεων που προκαλούνται από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και βελτιώνει την ικανότητά σας να εκτελείτε φυσιολογικά τις καθημερινές σας δραστηριότητες.

Οι καλύτερες ανταποκρίσεις του MabThera παρατηρήθηκαν σε εκείνους που έχουν θετική εξέταση αίματος στο ρευματοειδή παράγοντα (RF) και/ή τα αντισώματα έναντι των κυκλικών κιτρουλινιωμένων πεπτιδίων (anti-CCP). Και οι δύο εξετάσεις είναι συνήθως θετικές στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και βοηθούν στην επιβεβαίωση της διάγνωσης.

δ) Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Το MabThera χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 2 ετών και άνω με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (παλαιότερα ονομαζόταν κοκκιωμάτωση Wegener) ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, και λαμβάνεται σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή.

Η κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα είναι δύο μορφές φλεγμονής των αιμοφόρων αγγείων που προσβάλλουν κυρίως τους πνεύμονες και τους νεφρούς, αλλά μπορεί να προσβάλλουν και άλλα όργανα. Τα Β λεμφοκύτταρα εμπλέκονται στην πρόκληση αυτών των παθήσεων.

ε) Κοινή πέμφιγα

Το MabThera χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με μέτρια έως σοβαρή κοινή πέμφιγα. Η κοινή πέμφιγα είναι μια αυτοάνοση κατάσταση που προκαλεί επώδυνες φλύκταινες στο δέρμα και στην επιφάνεια του στόματος, της μύτης, του λαιμού και των γεννητικών οργάνων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το MabThera

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το MabThera

- εάν είστε αλλεργικός/ή στη ριτουξιμάμπη, σε άλλες πρωτεΐνες παρόμοιες με τη ριτουξιμάμπη, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε σοβαρή ενεργή λοίμωξη αυτή τη στιγμή
- εάν έχετε αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα
- εάν έχετε σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρή μη ελεγχόμενη καρδιοπάθεια και έχετε ρευματοειδή αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα ή κοινή πέμφιγα

Μην πάρετε το MabThera, εάν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω για την περίπτωσή σας. Εάν δεν είστε σίγουρος/η, μιλήστε με τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera εάν:

- είχατε ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα. Αυτό συμβαίνει γιατί σε ορισμένες περιπτώσεις, το MabThera θα μπορούσε να προκαλέσει την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις. Οι ασθενείς, με ιστορικό λοίμωξης από ηπατίτιδα Β θα ελέγχονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για σημεία της συγκεκριμένης λοίμωξης.

- είχατε ποτέ καρδιακά προβλήματα (δηλ. στηθάγχη, αίσθημα παλμών ή καρδιακή ανεπάρκεια) ή αναπνευστικά προβλήματα.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος/η), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera. Ο γιατρός σας πιθανόν να το λάβει σοβαρά υπόψη του κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 7,0 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 10 mL και 35 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 50 mL, που ισοδυναμεί με 0,7 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιεσδήποτε γνωστές αλλεργίες.

Ενημερώστε επίσης τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι μπορεί να χρειαστείτε εμβόλια στο κοντινό μέλλον, συμπεριλαμβανομένων των εμβολίων που χρειάζονται για να ταξιδέψετε σε άλλες χώρες. Μερικά εμβόλια δεν πρέπει να δίνονται ταυτόχρονα με το MabThera ή κατά τους μήνες μετά τη λήψη του MabThera. Ο γιατρός σας θα ελέγξει αν πρέπει να κάνετε κάποια εμβόλια πριν λάβετε το MabThera.

Εάν έχετε ρευματοειδή αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα ή κοινή πέμφιγα ενημερώστε επίσης το γιατρό σας

- εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε μία λοίμωξη, ακόμη και μία ήπια όπως το κοινό κρυολόγημα. Τα κύτταρα τα οποία επηρεάζονται από το MabThera βοηθούν να καταπολεμηθεί η λοίμωξη και θα πρέπει να περιμένετε μέχρι να περάσει η λοίμωξη πριν σας δοθεί MabThera. Επίσης ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε πολλές λοιμώξεις στο παρελθόν ή υποφέρετε από σοβαρές λοιμώξεις.

Παιδιά και έφηβοι

Μη-Hodgkin's Λέμφωμα

Το MabThera μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων, ηλικίας 6 μηνών και άνω, με Μη-Hodgkin λέμφωμα, συγκεκριμένα CD20 θετικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL), λέμφωμα Burkitt (BL)/λευχαιμία Burkitt (οξεία λευχαιμία από ώριμα Β-κύτταρα) ή λέμφωμα τύπου Burkitt (BLL).

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο εάν εσείς ή το παιδί σας είστε κάτω των 18 ετών

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Το MabThera μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων, ηλικίας 2 ετών και άνω, με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (πρώην κοκκιωμάτωση Wegener) ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα. Δεν υπάρχουν πολλές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του MabThera σε παιδιά και εφήβους με άλλες ασθένειες.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο, εάν εσείς ή το παιδί σας είναι κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και MabThera

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και τα φυτικά φάρμακα. Αυτό θα πρέπει να το κάνετε γιατί το MabThera μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του MabThera.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν λαμβάνετε φάρμακα για την υψηλή αρτηριακή πίεση. Μπορεί να σας ζητηθεί να μην πάρετε αυτά τα άλλα φάρμακα 12 ώρες πριν από τη χορήγηση του MabThera. Αυτό συμβαίνει γιατί ορισμένα άτομα παρουσιάζουν μείωση της αρτηριακής τους πίεσης κατά τη διάρκεια της λήψης MabThera

- εάν είχατε πάρει ποτέ φάρμακα, τα οποία επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα - όπως είναι η χημειοθεραπεία ή τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος/η), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera.

Κύηση και θηλασμός

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είστε έγκυος, εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Αυτό θα πρέπει να γίνει γιατί το MabThera μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και ενδέχεται να επηρεάσει το μωρό σας.

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της χρήσης του MabThera. Πρέπει επίσης να το κάνετε αυτό και για 12 μήνες μετά από την τελευταία σας θεραπεία με MabThera.

Το MabThera περνάει στο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες. Καθώς οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις στα θηλάζοντα βρέφη δεν είναι γνωστές, για προληπτικούς λόγους, ο θηλασμός δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν είναι γνωστό εάν το MabThera επιδρά στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού εργαλείων ή μηχανημάτων.

Το MabThera περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 52,6 mg νατρίου (βασικό συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) ανά φιαλίδιο των 10 mL και 263.2 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 50 mL. Αυτό ισοδυναμεί με 2,6% (για το φιαλίδιο των 10mL) και 13,2% (για το φιαλίδιο των 50mL) της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου μέσω διατροφής για έναν ενήλικα.

3. Πώς να πάρετε το MabThera

Τρόπος χορήγησης

Το MabThera θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο με εμπειρία στη χρήση της θεραπείας αυτού του είδους. Θα βρίσκεστε υπό στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της χορήγησης αυτού του φαρμάκου. Αυτό θα συμβεί για το ενδεχόμενο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Θα λαμβάνετε πάντα το MabThera στάγδην (ενδοφλέβια έγχυση).

Χορηγούμενα φάρμακα πριν από κάθε χορήγηση του MabThera

Πριν από τη χορήγηση του MabThera, θα σας δοθούν άλλα φάρμακα (προληπτική φαρμακευτική αγωγή) για την πρόληψη ή μείωση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πόση και πόσο συχνά θα λαμβάνετε τη θεραπεία σας

α) Εάν υποβάλλεστε σε αγωγή για μη-Hodgkin λέμφωμα

- *Αν ακολουθείτε αγωγή μόνο με MabThera*
Το MabThera θα σας χορηγείται μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες. Η επανάληψη θεραπευτικών κύκλων με MabThera είναι πιθανή.
- *Αν ακολουθείτε αγωγή με MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία*
Το MabThera θα σας χορηγείται την ίδια ημέρα με τη χημειοθεραπεία σας. Η χορήγηση συνήθως γίνεται κάθε 3 εβδομάδες για έως και 8 φορές.
- Εάν ανταποκρίνεστε καλά στη θεραπεία, ενδέχεται να σας χορηγείται MabThera ως θεραπεία συντήρησης κάθε 2 ή 3 μήνες για δύο χρόνια. Ο γιατρός σας ενδέχεται να το αλλάξει αυτό, ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στο φάρμακο.
- Εάν έχετε ηλικία κάτω από 18 ετών, θα σας χορηγηθεί MabThera με χημειοθεραπεία. Θα λάβετε MabThera έως 6 φορές σε διάστημα 3,5-5,5 μηνών.

β) Εάν υποβάλλεστε σε αγωγή για χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Όταν υποβάλλεστε σε αγωγή με MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, θα λάβετε εγχύσεις MabThera την Ημέρα 0 του κύκλου 1 μετά την Ημέρα 1 κάθε κύκλου για 6 κύκλους συνολικά. Κάθε κύκλος έχει διάρκεια 28 ημέρες. Η χημειοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μετά την έγχυση του MabThera. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να λάβετε ταυτόχρονα υποστηρικτική θεραπεία.

γ) Εάν υποβάλλεστε σε αγωγή για ρευματοειδή αρθρίτιδα

Κάθε κύκλος αγωγής περιλαμβάνει δύο ξεχωριστές εγχύσεις που χορηγούνται σε μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων. Η επανάληψη θεραπευτικών κύκλων με MabThera είναι πιθανή. Ανάλογα με τα σημεία και συμπτώματα της νόσου σας, ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα πρέπει να λάβετε περισσότερο MabThera. Αυτό μπορεί να είναι και μήνες μετά.

δ) Εάν υποβάλλεστε σε θεραπεία για κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Η θεραπεία με MabThera χρησιμοποιεί τέσσερις ξεχωριστές εγχύσεις που δίνονται σε εβδομαδιαία διαστήματα. Τα κορτικοστεροειδή συνήθως χορηγούνται με ένεση πριν από την έναρξη της θεραπείας με MabThera. Η χορήγηση των κορτικοστεροειδών από το στόμα μπορεί να ξεκινήσει ανά πάσα στιγμή από το γιατρό σας για τη θεραπεία της πάθησής σας.

Εάν είστε 18 ετών και άνω και ανταποκρίνεστε καλά στη θεραπεία, ενδέχεται να σας χορηγηθεί το MabThera ως θεραπεία συντήρησης. Αυτό θα χορηγείται ως 2 ξεχωριστές εγχύσεις, οι οποίες χορηγούνται με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων, ακολουθούμενες από 1 έγχυση κάθε 6 μήνες, για τουλάχιστον 2 χρόνια. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας θεραπεύσει για μεγαλύτερο διάστημα με MabThera (έως 5 έτη), ανάλογα με τον τρόπο που ανταποκρίνεστε στο φάρμακο.

ε) Εάν υποβάλλεστε σε θεραπεία για κοινή πέμφιγα

Κάθε κύκλος αγωγής περιλαμβάνει δύο ξεχωριστές εγχύσεις που χορηγούνται σε μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων. Εάν ανταποκριθείτε καλά στη θεραπεία, ενδέχεται να σας χορηγηθεί το MabThera ως θεραπεία συντήρησης. Αυτό θα χορηγηθεί 1 έτος και 18 μήνες μετά την αρχική θεραπεία και στη συνέχεια κάθε 6 μήνες, όπως κρίνεται αναγκαίο ή ο γιατρός σας ενδέχεται να το αλλάξει αυτό, ανάλογα με τον τρόπο που ανταποκρίνεστε στο φάρμακο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες αλλά ορισμένες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Σπανίως ορισμένες από αυτές τις αντιδράσεις μπορεί να αποβούν θανατηφόρες.

Αντιδράσεις έγχυσης

Κατά τη διάρκεια ή μέσα στις 24 πρώτες ώρες της έγχυσης, μπορεί να παρουσιάσετε πυρετό, ανατριχίλα και ρίγη. Λιγότερο συχνά, μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν πόνο στο σημείο έγχυσης, φλύκταινες, φαγούρα, αδυναμία (ναυτία), κόπωση, πονοκέφαλο, δυσκολίες στην αναπνοή, αυξημένη αρτηριακή πίεση, συριγμό, δυσφορία στο λαιμό, πρήξιμο στη γλώσσα ή το λαιμό, φαγούρα στη μύτη ή ρινική καταρροή, έμετο, έξαψη ή αίσθημα παλμών, καρδιακή προσβολή ή χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων. Αν έχετε καρδιολογικά προβλήματα ή στηθάγχη, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να επιδεινωθούν. **Ενημερώστε αμέσως το άτομο που σας χορηγεί την έγχυση**, εάν εσείς ή το παιδί σας αναπτύξετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα, αφού μπορεί η έγχυση να πρέπει να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί. Μπορεί να χρειαστείτε επιπλέον θεραπεία όπως ένα αντισταμινικό ή παρακεταμόλη. Όταν τα συμπτώματα υποχωρήσουν ή βελτιωθούν, η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί. Οι αντιδράσεις αυτές

είναι λιγότερο πιθανό να συμβούν μετά τη δεύτερη έγχυση. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία σας με το MabThera, εάν αυτές οι αντιδράσεις είναι σοβαρές.

Λοιμώξεις

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί σας εμφανίσετε σημεία λοίμωξης που συμπεριλαμβάνουν:

- πυρετό, βήχα, πονόλαιμο, πόνο με αίσθημα καύσου κατά την ενούρηση ή αίσθημα αδυναμίας ή γενικότερης αδιαθεσίας
- απώλεια μνήμης, δυσκολία στη σκέψη, δυσκολία στη βάδιση ή απώλεια της όρασης - αυτά μπορεί να οφείλονται σε μία πολύ σπάνια, σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη, η οποία έχει αποβεί θανατηφόρα (Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια ή ΠΠΛ)
- πυρετό, κεφαλαλγία και δυσκαμψία του αυχένα, έλλειψη συντονισμού (αταξία), μεταβολή προσωπικότητας, ψευδαισθήσεις, αλλοιωμένη συνείδηση, επιληπτικές κρίσεις ή κώμα – αυτά μπορεί να οφείλονται σε μια σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη (εντεροϊική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα), η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera μπορεί να είστε περισσότερο ευάλωτοι σε λοιμώξεις. Συχνά αυτές είναι κρυολογήματα, αλλά έχουν υπάρξει περιστατικά πνευμονίας, λοιμώξεων του ουροποιητικού και σοβαρών ιογενών λοιμώξεων. Αυτά αναφέρονται παρακάτω στις «Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες».

Εάν λαμβάνετε αγωγή για ρευματοειδή αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα ή κοινή πέμφιγα, θα βρείτε επίσης αυτές τις πληροφορίες στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς που σας έχει δώσει ο γιατρός σας. Είναι σημαντικό να φυλάτε αυτή την Κάρτα Προειδοποίησης και να τη δείχνετε στο σύντροφό σας ή σε εκείνον που σας παρέχει φροντίδα.

Δερματικές αντιδράσεις

Πολύ σπάνια, μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές φλυκταινώδεις δερματικές καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Μπορεί να εμφανιστεί ερυθρότητα, η οποία σχετίζεται συχνά με φουσκάλες (φλύκταινες) στο δέρμα ή τους βλεννογόνους υμένες, όπως είναι το εσωτερικό του στόματος, η περιοχή των γεννητικών οργάνων ή τα βλέφαρα, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και πυρετός.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν:

- α) Εάν εσείς ή το παιδί σας υποβάλλεστε σε αγωγή για μη-Hodgkin λέμφωμα ή χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- βακτηριακές λοιμώξεις ή ιογενείς λοιμώξεις, βρογχίτιδα
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων, με ή χωρίς πυρετό ή αιμοσφαιρίων, τα οποία ονομάζονται «αιμοπετάλια»
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- σημάδια φαλάκρας στο κεφάλι, ρίγη, πονοκέφαλος
- χαμηλότερο επίπεδο ανοσίας - λόγω των χαμηλότερων επιπέδων αντισωμάτων, τα οποία ονομάζονται «ανοσοσφαιρίνες» (IgG) στο αίμα, τα οποία βοηθούν στην προστασία κατά της λοίμωξης

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις του αίματος (σηψαιμία), πνευμονία, έρπης ζωστήρας, κρυολόγημα, λοιμώξεις του βρογχικού σωλήνα, μυκητιασικές λοιμώξεις, λοιμώξεις αγνώστου προέλευσης/ρινοκολπική φλεγμονή, ηπατίτιδα Β
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία), χαμηλός αριθμός όλων των αιμοσφαιρίων
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)

- υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος, απώλεια βάρους, οίδημα στο πρόσωπο και το σώμα
- υψηλά επίπεδα του ενζύμου «LDH» στο αίμα, χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα
- μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος – όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, τσίμπημα, αίσθημα καύσου, φαγούρα, μειωμένη αίσθηση αφής
- αίσθημα ανησυχίας, δυσκολία στον ύπνο
- υπερβολική ερυθρότητα στο πρόσωπο και σε άλλες περιοχές του δέρματος ως συνέπεια της διαστολής των αιμοφόρων αγγείων
- αίσθημα ζάλης ή άγχους
- αυξημένη παραγωγή δακρύων, προβλήματα στον δακρυϊκό πόρο, φλεγμονή του οφθαλμού (επιπεφυκίτιδα)
- ήχος κουδουνίσματος στο αυτί, πόνος στο αυτί
- καρδιακές διαταραχές - όπως είναι η καρδιακή προσβολή, ο ακανόνιστος ή γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση (χαμηλή αρτηριακή πίεση, ειδικά σε όρθια θέση)
- σύσφιξη των μυών στους αεραγωγούς, η οποία προκαλεί συριγμό (βρογχόσπασμο) φλεγμονή, ερεθισμό των πνευμόνων, του φάρυγγα ή των ρινικών κόλπων, δύσπνοια/καταρροή
- αίσθημα αδιαθεσίας (έμετος), διάρροια, πόνος στο στομάχι, ερεθισμός ή έλκη στον φάρυγγα και στο στόμα, προβλήματα στην κατάποση, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία
- διαταραχές πρόσληψης τροφής, ανεπαρκής σίτιση, η οποία οδηγεί σε απώλεια σωματικού βάρους
- κνίδωση, αυξημένη εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις
- μυϊκά προβλήματα - όπως είναι οι σφιγμένοι μύες, ο πόνος στις αρθρώσεις ή τους μύες, η οσφυαλγία και η αυχεναλγία
- πόνος από όγκο
- γενική δυσφορία ή αίσθημα αδιαθεσίας ή κόπωσης, τρέμουλο, σημεία γρίπης
- πολυοργανική ανεπάρκεια

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- προβλήματα στην πήξη του αίματος, μείωση παραγωγής ερυθροκυττάρων και αύξηση της καταστροφής των ερυθροκυττάρων (απλαστική αιμολυτική αναιμία), πρησμένοι ή διογκωμένοι λεμφαδένες
- κακή διάθεση και απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης σε συνηθισμένες δραστηριότητες, νευρικότητα
- προβλήματα στη γεύση - όπως είναι οι μεταβολές της γεύσης ορισμένων τροφών
- καρδιακές διαταραχές - όπως είναι ο μειωμένος καρδιακός ρυθμός ή ο πόνος στο στήθος (στηθάγχη)
- άσθμα, πολύ μικρή ποσότητα οξυγόνου καταλήγει στα όργανα του σώματος
- οίδημα του στομάχου

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- προσωρινή αύξηση στον αριθμό ορισμένων τύπων αντισωμάτων στο αίμα (ονομάζονται ανοσοσφαιρίνες - IgM), χημικές διαταραχές στο αίμα, οι οποίες προκαλούνται από την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων
- νευρική βλάβη στα χέρια και στα πόδια, παράλυση του προσώπου
- καρδιακή ανεπάρκεια
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, συμπεριλαμβανομένων αυτών που οδηγούν σε δερματικά συμπτώματα
- αναπνευστική ανεπάρκεια
- βλάβη στο εντερικό τοίχωμα (διάτρηση)
- σοβαρά δερματικά προβλήματα, τα οποία προκαλούν φουσκάλες που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Μπορεί να εμφανιστεί ερυθρότητα, η οποία σχετίζεται συχνά με φουσκάλες (φλύκταινες) στο δέρμα ή τους βλεννογόνους υμένες, όπως είναι το εσωτερικό του στόματος, η περιοχή των γεννητικών οργάνων ή τα βλέφαρα, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και πυρετός

- νεφρική ανεπάρκεια
- σοβαρή απώλεια της όρασης

Μη γνωστές (δεν είναι γνωστό πόσο συχνά εμφανίζονται οι συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες):

- μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων, η οποία δεν εμφανίζεται άμεσα
- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ακριβώς μετά από την έγχυση – αυτό μπορεί να αναστραφεί αλλά μπορεί να είναι θανατηφόρο σε σπάνιες περιπτώσεις
- απώλεια της ακοής, απώλεια των άλλων αισθήσεων
- εγκεφαλική και μηνιγγική λοίμωξη/φλεγμονή (εντεροϊκή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα)

Παιδιά και έφηβοι με μη-Hodgkin λέμφωμα:

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους με μη-Hodgkin λέμφωμα ήταν παρόμοιες με εκείνες σε ενήλικες με μη-Hodgkin λέμφωμα ή χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν ο πυρετός που σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλων), η φλεγμονή ή οι πληγές στο βλενογόνο του στόματος και οι αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία).

β) Εάν υποβάλλεστε σε αγωγή για ρευματοειδή αρθρίτιδα

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις όπως πνευμονία (βακτηριακές)
- πόνος κατά την ούρηση (ουρολοίμωξη)
- αλλεργικές αντιδράσεις που είναι πιθανόν να συμβούν κατά τη διάρκεια μιας έγχυσης, αλλά μπορεί να συμβούν μέχρι και 24 ώρες μετά την έγχυση
- μεταβολές στην πίεση, ναυτία, εξάνθημα, πυρετός, αίσθημα φαγούρας, καταρροή και φτέρνισμα, τρέμουλο, ταχυκαρδία και αίσθημα κόπωσης
- πονοκέφαλος
- αλλαγές στις εργαστηριακές εξετάσεις που διενεργεί ο γιατρός σας. Αυτές περιλαμβάνουν μείωση της τιμής κάποιων συγκεκριμένων πρωτεϊνών στο αίμα (ανοσοσφαιρίνες) που βοηθούν στην προστασία ενάντια στη μόλυνση

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις όπως φλεγμονή του βρογχικού σωλήνα (βρογχίτιδα)
- αίσθημα πληρότητας ή παλμικός πόνος στη μύτη, τα μάγουλα και τα μάτια (ιγμορίτιδα), πόνος στην κοιλιά, έμετος και διάρροια, αναπνευστικά προβλήματα
- λοίμωξη ποδιού από μύκητες (πόδι αθλητή)
- υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα
- μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος, όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, τσίμπημα ή κάψιμο, ισχιαλγία, ημικρανία, ζάλη
- απώλεια μαλλιών
- άγχος, κατάθλιψη
- δυσπενία, διάρροια, παλινδρόμηση οξέος, ερεθισμός και / ή εξέλκωση του φάρυγγα και του στόματος
- πόνος στην κοιλιά, την πλάτη, τους μυς και / ή τις αρθρώσεις

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- περίσσεια κατακράτησης υγρών στο πρόσωπο και το σώμα
- φλεγμονή, ερεθισμός και / ή αίσθημα σύσφιξης στους πνεύμονες και στο λαιμό, βήχας
- αντιδράσεις του δέρματος συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, της φαγούρας και του εξανθήματος
- αλλεργικές αντιδράσεις που συμπεριλαμβάνουν συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο του προσώπου και της γλώσσας, κατάρρευση

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- ένα σύνολο συμπτωμάτων που εκδηλώνονται εντός λίγων εβδομάδων από μία έγχυση MabThera συμπεριλαμβανομένων των αλλεργικών αντιδράσεων όπως εξάνθημα, κνησμός, πόνος στις αρθρώσεις, διογκωμένοι λεμφαδένες και πυρετός
- σοβαρές φλυκταινώδεις δερματικές καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Μπορεί να εμφανιστεί ερυθρότητα, η οποία σχετίζεται συχνά με φουσκάλες, (φλύκταινες) στο δέρμα ή τους βλεννογόνους υμένες, όπως είναι το εσωτερικό του στόματος, η περιοχή των γεννητικών οργάνων ή τα βλέφαρα, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και πυρετός

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- σοβαρή ιογενής λοίμωξη
- εγκεφαλική και μηνιγγική λοίμωξη/φλεγμονή (εντεροϊκή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στο MabThera και έχουν σπανίως αναφερθεί περιλαμβάνουν μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων στο αίμα (ουδετερόφιλα), που βοηθούν στην καταπολέμηση της λοίμωξης. Ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές (παρακαλείσθε να δείτε πληροφορίες σχετικά με **Λοιμώξεις** σε αυτή την παράγραφο).

γ) Εάν εσείς ή το παιδί σας υποβάλλεστε σε θεραπεία για κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις, όπως αναπνευστικές λοιμώξεις, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (πόνος κατά την ούρηση), κρυολογήματα και λοιμώξεις από έρπητα
- αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες είναι πιθανότερο να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια μιας έγχυσης, αλλά μπορεί να εμφανιστούν μέσα σε 24 ώρες μετά από την έγχυση
- διάρροια
- βήχας ή δυσκολία στην αναπνοή
- αιμορραγία από τη μύτη
- αυξημένη αρτηριακή πίεση
- πόνος στις αρθρώσεις ή οσφυαλγία
- μυϊκοί σπασμοί ή τρόμος
- αίσθημα ζάλης
- τρόμος (τρέμουλο, συνήθως στα χέρια)
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- οίδημα των χεριών ή των αστραγάλων

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- δυσπεψία
- δυσκοιλιότητα
- δερματικά εξανθήματα, συμπεριλαμβανομένων της ακμής ή κηλίδων
- έξαψη ή ερυθρότητα του δέρματος
- πυρετός
- βουλωμένη μύτη ή ρινική καταρροή
- σφιχτοί ή επώδυνοι μύες
- πόνος στους μύς ή στα χέρια ή τα πόδια
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία)
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα
- αύξηση της ποσότητας του καλίου στο αίμα
- αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό ή ταχύτερος καρδιακός ρυθμός από το φυσιολογικό

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- σοβαρές φλυκταινώδεις δερματικές καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Μπορεί να εμφανιστεί ερυθρότητα, η οποία σχετίζεται συχνά με φουσκάλες, (φλύκταινες) στο δέρμα ή τους βλεννογόνους υμένες, όπως είναι το εσωτερικό του στόματος, η περιοχή των γεννητικών οργάνων ή τα βλέφαρα, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και πυρετός
- επανεμφάνιση προηγούμενης λοίμωξης Ηπατίτιδας Β

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- σοβαρή ιογενής λοίμωξη
- εγκεφαλική και μηνιγγική λοίμωξη/φλεγμονή (εντεροϊκή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα)

Παιδιά και έφηβοι με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα ήταν παρόμοιου τύπου με εκείνες σε ενήλικες με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν λοιμώξεις, αλλεργικές αντιδράσεις και αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία).

δ) Εάν υποβάλλεστε σε θεραπεία για κοινή πέμφιγα

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες είναι πιθανότερο να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια μιας έγχυσης, αλλά μπορεί να εμφανιστούν μέσα σε 24 ώρες μετά από την έγχυση
- πονοκέφαλος
- λοιμώξεις, όπως λοιμώξεις του θώρακα
- μακροχρόνια κατάθλιψη
- απώλεια μαλλιών

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις, όπως κοινό κρυολόγημα, λοιμώξεις από έρπητα, λοιμώξεις των οφθαλμών, μυκητίαση του στόματος και λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (πόνος κατά την ούρηση)
- διαταραχές της διάθεσης, όπως ευερεθιστότητα και κατάθλιψη
- διαταραχές του δέρματος, όπως φαγούρα, κνίδωση και καλοήθεις όγκοι
- αίσθημα κόπωσης ή ζάλης
- πυρετός
- οδυνηρές αρθρώσεις ή πλάτη
- πόνος στην κοιλιά
- πόνος στους μυς
- η καρδιά να χτυπάει ταχύτερα από το κανονικό

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- σοβαρή ιογενής λοίμωξη
- εγκεφαλική και μηνιγγική λοίμωξη/φλεγμονή (εντεροϊκή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα)

Το MabThera μπορεί επίσης να προκαλέσει αλλαγές στους εργαστηριακούς ελέγχους που πραγματοποιεί ο γιατρός σας.

Εάν λαμβάνετε MabThera μαζί με άλλα φάρμακα, μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ίσως εμφανίσετε μπορεί να οφείλονται στα άλλα φάρμακα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς

ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το MabThera

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά από το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στο ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το MabThera

- Η δραστική ουσία είναι το rituximab.
Το φιαλίδιο των 10mL περιέχει 100 mg rituximab (10 mg/mL).
Το φιαλίδιο των 50mL περιέχει 500 mg rituximab (10 mg/mL).
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό νάτριο (E 331), πολυσορβικό 80 (E 433), χλωριούχο νάτριο, υδροξείδιο νατρίου (E 524), υδροχλωρικό οξύ (E 507) και ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε παράγραφο 2 «Το MabThera περιέχει νάτριο».

Εμφάνιση του MabThera και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το MabThera 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ωχρό κίτρινο υγρό, το οποίο διατίθεται σε άχρωμο φιαλίδιο από γυαλί, με πλαστικό πώμα από επικαλυμμένη φθοριοποιημένη και με μεμβράνη σφράγισης από φύλλο αλουμινίου με κόκκινο πλαστικό αποσπώμενο καπάκι.

Φιαλίδιο των 10 mL – Συσκευασία των 2 φιαλιδίων

Το MabThera 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ωχρό κίτρινο υγρό, το οποίο διατίθεται σε άχρωμο φιαλίδιο από γυαλί, με πλαστικό πώμα από επικαλυμμένη φθοριοποιημένη και με μεμβράνη σφράγισης από φύλλο αλουμινίου με γκρι πλαστικό αποσπώμενο καπάκι.

Φιαλίδιο των 50 mL – Συσκευασία του 1 φιαλιδίου

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland)
Ireland/L-Irlanda
Ltd.Tel: +353 (0) 1 469 0700

Lietuva
UAB "Roche
Lietuva" Tel: +370 5
2546799

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft. Tel: +36
– 1 279 4500

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o. Tel: +48 -
22 345 18 88

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

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

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

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

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540
8000

Sverige

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

Italia

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6
7039831

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

MabThera 1400 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση ριτουξιμάμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το MabThera και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το MabThera
3. Πώς να πάρετε το MabThera
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το MabThera
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1 Τι είναι το MabThera και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το MabThera

Το MabThera περιέχει τη δραστική ουσία «ριτουξιμάμπη». Πρόκειται για μία μορφή πρωτεΐνης, η οποία ονομάζεται «μονοκλωνικό αντίσωμα». Δεσμεύεται στην επιφάνεια ενός τύπου λευκοκυττάρων, των Β-λεμφοκυττάρων. Όταν η ριτουξιμάμπη δεσμεύεται στην επιφάνεια αυτού του κυττάρου, προκαλεί το θάνατό του.

Το MabThera είναι διαθέσιμο ως φάρμακο, το οποίο χορηγείται στάγδην (σταγόνα-σταγόνα) (ονομάζεται MabThera 100 mg ή MabThera 500 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) και ως φάρμακο, το οποίο χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα σας (ονομάζεται MabThera 1400 mg ή MabThera 1600 mg, διάλυμα για υποδόρια ένεση).

Ποια είναι η χρήση του MabThera

Το MabThera 1400 mg χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μη-Hodgkin λεμφώματος σε ενήλικες.

- Πρόκειται για μία ασθένεια του λεμφικού ιστού (τμήματος του ανοσοποιητικού συστήματος), η οποία προσβάλλει έναν τύπο λευκοκυττάρων, τα οποία ονομάζονται Β-λεμφοκύτταρα.

Το MabThera 1400 mg μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή μαζί με άλλα φάρμακα, τα οποία ονομάζονται «χημειοθεραπεία».

Θα λαμβάνετε πάντα το MabThera στάγδην (ενδοφλέβια έγχυση) κατά την έναρξη της θεραπείας.

Στη συνέχεια, θα σας χορηγείται MabThera ως ένεση κάτω από το δέρμα σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα ξεκινήσετε τις ενέσεις του MabThera.

Στους ασθενείς, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, το MabThera μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία συντήρησης επί 2 χρόνια, μετά από την ολοκλήρωση της αρχικής θεραπείας.

2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το MabThera

Μην πάρετε το MabThera:

- εάν είστε αλλεργικός/ή στη ριτουξιμάμπη ή σε άλλες πρωτεΐνες παρόμοιες με τη ριτουξιμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν είστε αλλεργικός/ή στην υαλουρονιδάση (ένα ένζυμο, το οποίο βοηθά στην αύξηση της απορρόφησης της ενιόμενης δραστικής ουσίας)
- εάν έχετε σοβαρή ενεργή λοίμωξη
- εάν έχετε αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα

Μην πάρετε το MabThera, εάν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω για την περίπτωση σας. Εάν δεν είστε σίγουρος/ή, μιλήστε με τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera εάν:

- είχατε ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα. Αυτό συμβαίνει γιατί σε ορισμένες περιπτώσεις, το MabThera μπορούσε να προκαλέσει την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις. Οι ασθενείς, με ιστορικό λοίμωξης από ηπατίτιδα Β θα ελέγχονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για σημεία της συγκεκριμένης λοίμωξης.
- είχατε ποτέ καρδιακά προβλήματα (δηλ. στηθάγχη, αίσθημα παλμών ή καρδιακή ανεπάρκεια) ή αναπνευστικά προβλήματα.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος/ή), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera. Ο γιατρός σας πιθανόν να το λάβει σοβαρά υπόψη του κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 7,02 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 15 mL, που ισοδυναμεί με 0,6 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιεσδήποτε γνωστές αλλεργίες.

Ενημερώστε επίσης τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι μπορεί να χρειαστείτε εμβόλια στο κοντινό μέλλον, συμπεριλαμβανομένων των εμβολίων που χρειάζονται για να ταξιδέψετε σε άλλες χώρες. Μερικά εμβόλια δεν πρέπει να δίνονται ταυτόχρονα με το MabThera ή κατά τους μήνες μετά τη λήψη του MabThera. Ο γιατρός σας θα ελέγξει αν πρέπει να κάνετε κάποια εμβόλια πριν λάβετε το MabThera.

Παιδιά και έφηβοι

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο, εάν εσείς ή το παιδί σας είναι κάτω των 18 ετών. Αυτό θα πρέπει να γίνει γιατί δεν υπάρχουν πολλές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του MabThera σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και MabThera

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και τα φυτικά φάρμακα. Αυτό θα πρέπει να το κάνετε γιατί το MabThera μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του MabThera.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν λαμβάνετε φάρμακα για την υψηλή αρτηριακή πίεση. Μπορεί να σας ζητηθεί να μην πάρετε αυτά τα άλλα φάρμακα 12 ώρες πριν από τη χορήγηση του MabThera. Αυτό συμβαίνει γιατί ορισμένα άτομα παρουσιάζουν μείωση της αρτηριακής τους πίεσης κατά τη διάρκεια της λήψης MabThera
- εάν είχατε πάρει ποτέ φάρμακα, τα οποία επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα - όπως είναι η χημειοθεραπεία ή τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε βέβαιοι/η), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera.

Κύηση και θηλασμός

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είστε έγκυος, εάν νομίζετε ότι είστε έγκυος ή εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Αυτό θα πρέπει να γίνει γιατί το MabThera μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και ενδέχεται να επηρεάσει το μωρό σας.

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της χρήσης του MabThera. Πρέπει επίσης να το κάνετε αυτό και για 12 μήνες μετά από την τελευταία σας θεραπεία με MabThera.

Το MabThera περνάει στο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες. Καθώς οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις στα θηλάζοντα βρέφη δεν είναι γνωστές, για προληπτικούς λόγους, ο θηλασμός δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν είναι γνωστό εάν το MabThera επιδρά στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού εργαλείων ή μηχανημάτων.

Το MabThera περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά φιαλίδιο 11,7mL, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3 Πώς να πάρετε το MabThera

Τρόπος χορήγησης

Το MabThera θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο με εμπειρία στη χρήση της θεραπείας αυτού του είδους. Θα βρίσκεστε υπό στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της χορήγησης αυτού του φαρμάκου. Αυτό θα συμβεί για το ενδεχόμενο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Θα λαμβάνετε πάντα το MabThera στάγδην (ενδοφλέβια έγχυση) κατά την έναρξη της θεραπείας.

Στη συνέχεια, το MabThera θα χορηγείται ως ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση) σε χρόνο περίπου 5 λεπτών. Υπάρχει ένα αφαιρούμενο αυτοκόλλητο επί του γυάλινου φιαλιδίου, το οποίο προσδιορίζει το φάρμακο. Ο γιατρός σας ή ο νοσοκόμος σας θα τοποθετήσει το αυτοκόλλητο επάνω στη σύριγγα πριν από την ένεση.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα ξεκινήσετε τις ενέσεις του MabThera.

Όταν ενίεται κάτω από το δέρμα σας, χορηγείται στην περιοχή του στομάχου, όχι σε άλλα σημεία του σώματος και όχι σε περιοχές του στομάχου όπου το δέρμα είναι ερυθρό, έχει εκχυμώσεις, είναι ευαίσθητο, σκληρό ή όπου υπάρχουν ελιές ή ουλές.

Χορηγούμενα φάρμακα πριν από κάθε χορήγηση του MabThera

Πριν από τη χορήγηση του MabThera, θα σας δοθούν άλλα φάρμακα (προληπτική φαρμακευτική αγωγή) για την πρόληψη ή μείωση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πόση και πόσο συχνά θα λαμβάνετε τη θεραπεία σας

- Το MabThera θα σας χορηγείται την ίδια ημέρα με τη χημειοθεραπεία σας. Συνήθως χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες έως και 8 φορές.
- Εάν ανταποκρίνστε καλά στη θεραπεία, ενδέχεται να σας χορηγείται MabThera ως θεραπεία συντήρησης κάθε 2 ή 3 μήνες για δύο χρόνια.
- Ο γιατρός σας ενδέχεται να το αλλάξει αυτό, ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στο φάρμακο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες αλλά ορισμένες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Σπανίως ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αποβούν θανατηφόρες.

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης του φαρμάκου

Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν ορισμένες τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες στη θέση της ένεσης του MabThera. Σε αυτές περιλαμβάνονται: άλγος, οίδημα, εκχύμωση, αιμορραγία, ερυθρότητα του δέρματος, κνησμός και εξάνθημα.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία σας, εάν αυτές οι αντιδράσεις είναι σοβαρές.

Λοιμώξεις

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε σημεία λοίμωξης που συμπεριλαμβάνουν:

- πυρετό, βήχα, πονόλαιμο, πόνο με αίσθημα καύσου κατά την ενούρηση ή αίσθημα αδυναμίας ή γενικότερης αδιαθεσίας
- απώλεια μνήμης, δυσκολία στη σκέψη, δυσκολία στη βράδυση ή απώλεια της όρασης - αυτά μπορεί να οφείλονται σε μία πολύ σπάνια, σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη, η οποία έχει αποβεί θανατηφόρα (Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια ή ΠΠΛ)
- πυρετό, κεφαλαλγία και δυσκαμψία του αυχένα, έλλειψη συντονισμού (αταξία), μεταβολή προσωπικότητας, ψευδαισθήσεις, αλλοιωμένη συνείδηση, επιληπτικές κρίσεις ή κώμα – αυτά μπορεί να οφείλονται σε μια σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη (εντεροϊική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα), η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera μπορεί να είστε περισσότερο ευάλωτοι σε λοιμώξεις. Συχνά αυτές είναι κρυολογήματα, αλλά έχουν υπάρξει περιστατικά πνευμονίας ή λοιμώξεων του ουροποιητικού. Αυτά αναφέρονται παρακάτω στις «Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες».

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- βακτηριακές λοιμώξεις ή ιογενείς λοιμώξεις, βρογχίτιδα
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων με ή χωρίς πυρετό ή αιμοσφαιρίων, τα οποία ονομάζονται «αιμοπετάλια»
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- σημάδια φαλάκρας στο κεφάλι, ρίγη, πονοκέφαλος
- χαμηλότερο επίπεδο ανοσίας - λόγω των χαμηλότερων επιπέδων αντισωμάτων, τα οποία ονομάζονται «ανοσοσφαιρίνες» (IgG) στο αίμα, τα οποία βοηθούν στην προστασία κατά της λοίμωξης

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις του αίματος (σηψαιμία), πνευμονία, έρπης ζωστήρας, κρυολόγημα, λοιμώξεις του βρογχικού σωλήνα, μυκητιασικές λοιμώξεις, λοιμώξεις αγνώστου προέλευσης, ρινοκολική φλεγμονή, ηπατίτιδα Β
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία), χαμηλός αριθμός όλων των αιμοσφαιρίων
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)

- υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος, απώλεια βάρους, οίδημα στο πρόσωπο και το σώμα, υψηλά επίπεδα του ενζύμου «LDH» στο αίμα, χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα
- μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος - όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, τσίμπημα, αίσθημα καύσου, φαγούρα, μειωμένη αίσθηση αφής
- αίσθημα ανησυχίας, δυσκολία στον ύπνο
- υπερβολική ερυθρότητα στο πρόσωπο και σε άλλες περιοχές του δέρματος ως συνέπεια της διαστολής των αιμοφόρων αγγείων
- αίσθημα ζάλης ή άγχους
- αυξημένη παραγωγή δακρύων, προβλήματα στον δακρυϊκό πόρο, φλεγμονή του οφθαλμού (επιπεφυκίτιδα)
- ήχος κουδουνίσματος στο αυτί, πόνος στο αυτί
- καρδιακές διαταραχές - όπως είναι η καρδιακή προσβολή, ο ακανόνιστος ή γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση (χαμηλή αρτηριακή πίεση, ειδικά σε όρθια θέση)
- σύσφιξη των μυών στους αεραγωγούς, η οποία προκαλεί συριγμό (βρογχόσπασμο), φλεγμονή, ερεθισμό των πνευμόνων, του φάρυγγα ή των ρινικών κόλπων, δύσπνοια, καταρροή
- αίσθημα αδιαθεσίας (έμετος), διάρροια, πόνος στο στομάχι, ερεθισμός ή έλκη στον φάρυγγα και στο στόμα, προβλήματα στην κατάποση, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία
- διαταραχές πρόσληψης τροφής, ανεπαρκής σίτιση, η οποία οδηγεί σε απώλεια σωματικού βάρους
- κνίδωση, αυξημένη εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις
- μυϊκά προβλήματα - όπως είναι οι σφιγμένοι μύες, ο πόνος στις αρθρώσεις ή τους μύες, η οσφυαλγία και η αυχεναλγία
- πόνος από όγκο
- γενική δυσφορία ή αίσθημα αδιαθεσίας ή κόπωσης, τρέμουλο, σημεία γρίπης
- πολυοργανική ανεπάρκεια

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- προβλήματα στην πήξη του αίματος, μείωση παραγωγής ερυθροκυττάρων και αύξηση της καταστροφής των ερυθροκυττάρων (απλαστική αιμολυτική αναιμία), πρησμένοι ή διογκωμένοι λεμφαδένες
- κακή διάθεση και απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης σε συνηθισμένες δραστηριότητες, νευρικότητα
- προβλήματα στη γεύση - όπως είναι οι μεταβολές της γεύσης ορισμένων τροφών
- καρδιακές διαταραχές - όπως είναι ο μειωμένος καρδιακός ρυθμός ή ο πόνος στο στήθος (στηθάγχη)
- άσθμα, πολύ μικρή ποσότητα οξυγόνου καταλήγει στα όργανα του σώματος
- οίδημα του στομάχου

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- προσωρινή αύξηση στον αριθμό ορισμένων τύπων αντισωμάτων στο αίμα (ονομάζονται ανοσοσφαιρίνες - IgM), χημικές διαταραχές στο αίμα, οι οποίες προκαλούνται από την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων
- νευρική βλάβη στα χέρια και στα πόδια, παράλυση του προσώπου
- καρδιακή ανεπάρκεια
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, συμπεριλαμβανομένων αυτών που οδηγούν σε δερματικά συμπτώματα
- αναπνευστική ανεπάρκεια
- βλάβη στο εντερικό τοίχωμα (διάτρηση)
- σοβαρά δερματικά προβλήματα, τα οποία προκαλούν φουσκάλες που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή
- νεφρική ανεπάρκεια
- σοβαρή απώλεια όρασης (σημείο εγκεφαλικής νευρικής βλάβης)

Μη γνωστές (δεν είναι γνωστό πόσο συχνά εμφανίζονται οι συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες):

- μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων, η οποία δεν εμφανίζεται άμεσα
- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ακριβώς μετά από την έγχυση – αυτό μπορεί να αναστραφεί, αλλά μπορεί να είναι θανατηφόρος σε σπάνιες περιπτώσεις
- απώλεια της ακοής, απώλεια άλλων αισθήσεων
- εγκεφαλική και μηνιγγική λοίμωξη/φλεγμονή (εντεροϊκή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα)

Το MabThera ενδέχεται να προκαλέσει, επίσης, αλλαγές στις εργαστηριακές εξετάσεις που διενεργεί ο γιατρός σας.

Εάν λαμβάνετε MabThera σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ίσως παρουσιάσετε, μπορεί να οφείλονται στα άλλα φάρμακα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5 Πώς να φυλάσσετε το MabThera

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6 Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το MabThera 1400 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση

- Η δραστική ουσία είναι η ριτουξιμάμπη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1400 mg/11,7mL ριτουξιμάμπη. Κάθε mL περιέχει 120 mg ριτουξιμάμπη.
- Τα άλλα συστατικά είναι η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, διυδρική α,α-τρεαλόζη, μεθιονίνη, πολυσορβικό 80 (E 433) και ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε παράγραφο 2 «Το MabThera περιέχει νάτριο».

Εμφάνιση του MabThera 1400 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το MabThera είναι ένα έτοιμο προς χρήση, διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό, το οποίο παρέχεται ως διάλυμα για υποδόρια ένεση σε άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο με πώμα από ελαστικό βουτύλιο με μεμβράνη σφράγισης από φύλλο αλουμινίου και ροζ πλαστικό αποσπώμενο δίσκο.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1400 mg/11,7 mL ριτουξιμάμπη. Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

Παρασκευαστής
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

**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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland)
Ireland/L-Irlanda
Ltd.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

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6
7039831

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

MabThera 1600 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση ριτουξιμάμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το MabThera και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το MabThera
3. Πώς να πάρετε το MabThera
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το MabThera
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1 Τι είναι το MabThera και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το MabThera

Το MabThera περιέχει τη δραστική ουσία «ριτουξιμάμπη». Πρόκειται για μία μορφή πρωτεΐνης, η οποία ονομάζεται «μονοκλωνικό αντίσωμα». Δεσμεύεται στην επιφάνεια ενός τύπου λευκοκυττάρων, των Β-λεμφοκυττάρων. Όταν η ριτουξιμάμπη δεσμεύεται στην επιφάνεια αυτού του κυττάρου, προκαλεί το θάνατό του.

Το MabThera είναι διαθέσιμο ως φάρμακο, το οποίο χορηγείται στάγδην (σταγόνα-σταγόνα) (ονομάζεται MabThera 100 mg ή MabThera 500 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) και ως φάρμακο, το οποίο χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα σας (ονομάζεται MabThera 1400 mg ή MabThera 1600 mg, διάλυμα για υποδόρια ένεση).

Ποια είναι η χρήση του MabThera

Το MabThera 1600 mg χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας σε ενήλικες.

- Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) είναι η πιο συχνή μορφή λευχαιμίας ενηλίκων. Η ΧΛΛ επηρεάζει έναν τύπο λευκοκυττάρων, τα οποία ονομάζονται Β-λεμφοκύτταρα και τα οποία προέρχονται από τον μυελό των οστών και αναπτύσσονται στους λεμφαδένες. Οι ασθενείς με ΧΛΛ έχουν υπερβολικά μεγάλο αριθμό μη φυσιολογικών λεμφοκυττάρων, τα οποία συγκεντρώνονται κυρίως στον μυελό των οστών και στο αίμα. Ο πολλαπλασιασμός αυτών των μη φυσιολογικών Β-λεμφοκυττάρων είναι η αιτία των συμπτωμάτων που μπορεί να εμφανίζετε.
Το MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία καταστρέφει αυτά τα κύτταρα, τα οποία απομακρύνονται σταδιακά από το σώμα με βιολογικές διαδικασίες.

Θα σας χορηγηθεί MabThera 1600 mg μαζί με άλλα φάρμακα, τα οποία ονομάζονται «χημειοθεραπεία».

Θα λαμβάνετε πάντα το MabThera στάγδην (ενδοφλέβια έγχυση) κατά την έναρξη της θεραπείας σας.

Στη συνέχεια, θα σας χορηγείται MabThera ως ένεση κάτω από το δέρμα σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα ξεκινήσετε τις ενέσεις του MabThera.

2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το MabThera

Μην πάρετε το MabThera:

- εάν είστε αλλεργικός/ή στη ριτουξιμάμπη ή σε άλλες πρωτεΐνες παρόμοιες με τη ριτουξιμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν είστε αλλεργικός/ή στην υαλουρονιδάση (ένα ένζυμο, το οποίο βοηθά στην αύξηση της απορρόφησης της ενιόμενης δραστικής ουσίας)
- εάν έχετε σοβαρή ενεργή λοίμωξη
- εάν έχετε αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα.

Μην πάρετε το MabThera, εάν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω για την περίπτωση σας. Εάν δεν είστε σίγουρος/ή, μιλήστε με τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera εάν:

- είχατε ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα. Αυτό συμβαίνει γιατί σε ορισμένες περιπτώσεις, το MabThera μπορούσε να προκαλέσει την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις. Οι ασθενείς, με ιστορικό λοίμωξης από ηπατίτιδα B θα ελέγχονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για σημεία της συγκεκριμένης λοίμωξης.
- είχατε ποτέ καρδιακά προβλήματα (δηλ. στηθάγχη, αίσθημα παλμών ή καρδιακή ανεπάρκεια) ή αναπνευστικά προβλήματα.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος/ή), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera. Ο γιατρός σας πιθανόν να το λάβει σοβαρά υπόψη του κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 8,04 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 20 mL, που ισοδυναμεί με 0,6 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιεσδήποτε γνωστές αλλεργίες.

Ενημερώστε επίσης τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι μπορεί να χρειαστείτε εμβόλια στο κοντινό μέλλον, συμπεριλαμβανομένων των εμβολίων που χρειάζονται για να ταξιδέψετε σε άλλες χώρες. Μερικά εμβόλια δεν πρέπει να δίνονται ταυτόχρονα με το MabThera ή κατά τους μήνες μετά τη λήψη του MabThera. Ο γιατρός σας θα ελέγξει αν πρέπει να κάνετε κάποια εμβόλια πριν λάβετε το MabThera.

Παιδιά και έφηβοι

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο, εάν εσείς ή το παιδί σας είναι κάτω των 18 ετών. Αυτό θα πρέπει να γίνει γιατί δεν υπάρχουν πολλές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του MabThera σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και MabThera

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και τα φυτικά φάρμακα. Αυτό θα πρέπει να το κάνετε γιατί το MabThera μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του MabThera.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν λαμβάνετε φάρμακα για την υψηλή αρτηριακή πίεση. Μπορεί να σας ζητηθεί να μην πάρετε αυτά τα άλλα φάρμακα 12 ώρες πριν από τη χορήγηση του MabThera. Αυτό συμβαίνει γιατί ορισμένα άτομα παρουσιάζουν μείωση της αρτηριακής τους πίεσης κατά τη διάρκεια της λήψης MabThera
- εάν είχατε πάρει ποτέ φάρμακα, τα οποία επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα - όπως είναι η χημειοθεραπεία ή τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε βέβαιοι/η), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το MabThera.

Κύηση και θηλασμός

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είστε έγκυος, εάν νομίζετε ότι είστε έγκυος ή εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Αυτό θα πρέπει να γίνει γιατί το MabThera μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και ενδέχεται να επηρεάσει το μωρό σας.

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της χρήσης του MabThera. Πρέπει επίσης να το κάνετε αυτό και για 12 μήνες μετά από την τελευταία σας θεραπεία με MabThera.

Το MabThera περνάει στο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες. Καθώς οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις στα θηλάζοντα βρέφη δεν είναι γνωστές, για προληπτικούς λόγους, ο θηλασμός δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν είναι γνωστό εάν το MabThera επιδρά στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού εργαλείων ή μηχανημάτων.

Το MabThera περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά φιαλίδιο 13.4 mL, είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3 Πώς να πάρετε το MabThera

Τρόπος χορήγησης

Το MabThera θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο με εμπειρία στη χρήση της θεραπείας αυτού του είδους. Θα βρίσκεστε υπό στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της χορήγησης αυτού του φαρμάκου. Αυτό θα συμβεί για το ενδεχόμενο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Θα λαμβάνετε πάντα το MabThera στάγδην (ενδοφλέβια έγχυση) κατά την έναρξη της θεραπείας.

Στη συνέχεια, το MabThera θα χορηγείται ως ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση) σε χρόνο περίπου 7 λεπτών. Υπάρχει ένα αφαιρούμενο αυτοκόλλητο επί του γυάλινου φιαλιδίου, το οποίο προσδιορίζει το φάρμακο. Ο γιατρός σας ή ο νοσοκόμος σας θα τοποθετήσει το αυτοκόλλητο επάνω στη σύριγγα πριν από την ένεση.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα ξεκινήσετε τις ενέσεις του MabThera.

Όταν ενίεται κάτω από το δέρμα σας, χορηγείται στην περιοχή του στομάχου, όχι σε άλλα σημεία του σώματος και όχι σε περιοχές του στομάχου όπου το δέρμα είναι ερυθρό, έχει εκχυμώσεις, είναι ευαίσθητο, σκληρό ή όπου υπάρχουν ελιές ή ουλές.

Χορηγούμενα φάρμακα πριν από κάθε χορήγηση του MabThera

Πριν από τη χορήγηση του MabThera, θα σας δοθούν άλλα φάρμακα (προληπτική φαρμακευτική αγωγή) για την πρόληψη ή μείωση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πόση και πόσο συχνά θα λαμβάνετε τη θεραπεία σας

Όταν λαμβάνετε θεραπεία με MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, θα λαμβάνετε έγχυση MabThera στην Ημέρα 0 του κύκλου 1, στη συνέχεια υποδόριες ενέσεις στην Ημέρα 1 κάθε επόμενου κύκλου. Ο συνολικός αριθμός των κύκλων είναι 6. Κάθε κύκλος διαρκεί 28 ημέρες. Η χημειοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μετά από τη χορήγηση του MabThera.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να λάβετε ταυτόχρονη υποστηρικτική θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες αλλά ορισμένες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Σπανίως ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αποβούν θανατηφόρες.

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης του φαρμάκου

Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν ορισμένες τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες στη θέση της ένεσης του MabThera. Σε αυτές περιλαμβάνονται: άλγος, οίδημα, εκχύμωση, αιμορραγία, ερυθρότητα του δέρματος, κνησμός και εξάνθημα.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία σας, εάν αυτές οι αντιδράσεις είναι σοβαρές.

Λοιμώξεις

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε σημεία λοίμωξης που συμπεριλαμβάνουν:

- πυρετό, βήχα, πονόλαιμο, πόνο με αίσθημα καύσου κατά την ενούρηση ή αίσθημα αδυναμίας ή γενικότερης αδιαθεσίας
- απώλεια μνήμης, δυσκολία στη σκέψη, δυσκολία στη βάδιση ή απώλεια της όρασης - αυτά μπορεί να οφείλονται σε μία πολύ σπάνια, σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη, η οποία έχει αποβεί θανατηφόρα (Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια ή ΠΠΛ)
- πυρετό, κεφαλαλγία και δυσκαμψία του αυχένα, έλλειψη συντονισμού (αταξία), μεταβολή προσωπικότητας, ψευδαισθήσεις, αλλοιωμένη συνείδηση, επιληπτικές κρίσεις ή κώμα – αυτά μπορεί να οφείλονται σε μια σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη (εντεροϊική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα), η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera μπορεί να είστε περισσότερο ευάλωτοι σε λοιμώξεις. Συχνά αυτές είναι κρυολογήματα, αλλά έχουν υπάρξει περιστατικά πνευμονίας ή λοιμώξεων του ουροποιητικού. Αυτά αναφέρονται παρακάτω στις «Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες».

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- βακτηριακές λοιμώξεις ή ιογενείς λοιμώξεις, βρογχίτιδα
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων με ή χωρίς πυρετό ή αιμοσφαιρίων, τα οποία ονομάζονται «αιμοπετάλια»
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- σημάδια φαλάκρας στο κεφάλι, ρίγη, πονοκέφαλος
- χαμηλότερο επίπεδο ανοσίας - λόγω των χαμηλότερων επιπέδων αντισωμάτων, τα οποία ονομάζονται «ανοσοσφαιρίνες» (IgG) στο αίμα, τα οποία βοηθούν στην προστασία κατά της λοίμωξης

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις του αίματος (σηψαιμία), πνευμονία, έρπης ζωστήρας, κρυολογήματα, λοιμώξεις του βρογχικού σωλήνα, μυκητιασικές λοιμώξεις, λοιμώξεις αγνώστου προέλευσης, ρινοκολπική φλεγμονή, ηπατίτιδα Β
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία), χαμηλός αριθμός όλων των αιμοσφαιρίων
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)

- υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος, απώλεια βάρους, οίδημα στο πρόσωπο και το σώμα, υψηλά επίπεδα του ενζύμου «LDH» στο αίμα, χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα
- μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος - όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, τσίμπημα, αίσθημα καύσου, φαγούρα, μειωμένη αίσθηση αφής
- αίσθημα ανησυχίας, δυσκολία στον ύπνο
- υπερβολική ερυθρότητα στο πρόσωπο και σε άλλες περιοχές του δέρματος ως συνέπεια της διαστολής των αιμοφόρων αγγείων
- αίσθημα ζάλης ή άγχους
- αυξημένη παραγωγή δακρύων, προβλήματα στον δακρυϊκό πόρο, φλεγμονή του οφθαλμού (επιπεφυκίτιδα)
- ήχος κουδουνίσματος στο αυτί, πόνος στο αυτί
- καρδιακές διαταραχές - όπως είναι η καρδιακή προσβολή, ο ακανόνιστος ή γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση (χαμηλή αρτηριακή πίεση, ειδικά σε όρθια θέση)
- σύσφιξη των μυών στους αεραγωγούς, η οποία προκαλεί συριγμό (βρογχόσπασμο), φλεγμονήερεθισμό των πνευμόνων, του φάρυγγα ή των ρινικών κόλπων, δύσπνοια, καταρροή
- αίσθημα αδιαθεσίας (έμετος), διάρροια, πόνος στο στομάχι, ερεθισμός ή έλκη στον φάρυγγα και στο στόμα, προβλήματα στην κατάποση, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία
- διαταραχές πρόσληψης τροφής, ανεπαρκής σίτιση, η οποία οδηγεί σε απώλεια σωματικού βάρους
- κνίδωση, αυξημένη εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις
- μυϊκά προβλήματα - όπως είναι οι σφιγμένοι μύες, ο πόνος στις αρθρώσεις ή τους μύες, η οσφυαλγία και η αυχεναλγία
- πόνος από όγκο
- γενική δυσφορία ή αίσθημα αδιαθεσίας ή κόπωσης, τρέμουλο, σημεία γρίπης
- πολυοργανική ανεπάρκεια

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- προβλήματα στην πήξη του αίματος, μείωση παραγωγής ερυθροκυττάρων και αύξηση της καταστροφής των ερυθροκυττάρων (απλαστική αιμολυτική αναιμία), πρησμένοι ή διογκωμένοι λεμφαδένες
- κακή διάθεση και απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης σε συνηθισμένες δραστηριότητες, νευρικότητα
- προβλήματα στη γεύση - όπως είναι οι μεταβολές της γεύσης ορισμένων τροφών
- καρδιακές διαταραχές - όπως είναι ο μειωμένος καρδιακός ρυθμός ή ο πόνος στο στήθος (στηθάγχη)
- άσθμα, πολύ μικρή ποσότητα οξυγόνου καταλήγει στα όργανα του σώματος
- οίδημα του στομάχου

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- προσωρινή αύξηση στον αριθμό ορισμένων τύπων αντισωμάτων στο αίμα (ονομάζονται ανοσοσφαιρίνες - IgM), χημικές διαταραχές στο αίμα, οι οποίες προκαλούνται από την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων
- νευρική βλάβη στα χέρια και στα πόδια, παράλυση του προσώπου
- καρδιακή ανεπάρκεια
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, συμπεριλαμβανομένων αυτών που οδηγούν σε δερματικά συμπτώματα
- αναπνευστική ανεπάρκεια
- βλάβη στο εντερικό τοίχωμα (διάτρηση)
- σοβαρά δερματικά προβλήματα, τα οποία προκαλούν φουσκάλες που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή
- νεφρική ανεπάρκεια
- σοβαρή απώλεια όρασης (σημείο εγκεφαλικής νευρικής βλάβης)

Μη γνωστές (δεν είναι γνωστό πόσο συχνά εμφανίζονται οι συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες):

- μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων, η οποία δεν εμφανίζεται άμεσα
- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ακριβώς μετά από την έγχυση – αυτό μπορεί να αναστραφεί, αλλά μπορεί να είναι θανατηφόρος σε σπάνιες περιπτώσεις
- απώλεια της ακοής, απώλεια άλλων αισθήσεων
- εγκεφαλική και μηνιγγική λοίμωξη/φλεγμονή (εντεροϊκή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα)

Το MabThera ενδέχεται να προκαλέσει, επίσης, αλλαγές στις εργαστηριακές εξετάσεις που διενεργεί ο γιατρός σας.

Εάν λαμβάνετε MabThera σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ίσως παρουσιάσετε, μπορεί να οφείλονται στα άλλα φάρμακα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5 Πώς να φυλάσσετε το MabThera

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6 Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το MabThera 1600 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση

- Η δραστική ουσία είναι η ριτουξιμάμπη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1600 mg/13,4 mL ριτουξιμάμπη. Κάθε mL περιέχει 120 mg ριτουξιμάμπη.
- Τα άλλα συστατικά είναι η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, διυδρική α,α-τρεαλόζη, μεθιονίνη, πολυσορβικό 80 (E 433) και ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε παράγραφο 2 «Το MabThera περιέχει νάτριο».

Εμφάνιση του MabThera 1600 mg διάλυμα για υποδόρια ένεση και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το MabThera είναι ένα έτοιμο προς χρήση, διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό, το οποίο παρέχεται ως διάλυμα για υποδόρια ένεση σε άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο με πώμα από ελαστικό βουτύλιο με μεμβράνη σφράγισης από φύλλο αλουμινίου και μπλε πλαστικό αποσπώμενο δίσκο.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1600 mg/13,4 mL ριτουξιμάμπη. Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

**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) 348438000

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland)
Ireland/L-Irlanda
Ltd.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

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6
7039831

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.