

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

MabThera 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

MabThera 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

MabThera 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

10 mg rituximabot tartalmaz a koncentrátum milliliterenként.

100 mg rituximabot tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

MabThera 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

10 mg rituximabot tartalmaz a koncentrátum milliliterenként.

500 mg rituximabot tartalmaz 50 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A rituximab géntechnológiával előállított, egér/humán monoklonális kiméra antitest, glikozilált immunglobulin, ami humán IgG1 konstans régiókat és egér könnyű- és nehézlánc-variábilisrégió-szekvenciákat tartalmaz. Az antitestet emlős- (kínaihörcsög-ovarium) sejtszuszpenzió-kultúrákban termeltetik, affinitási és ioncserélő kromatográfiával tisztítják, speciális vírusinaktiváló és -eltávolító eljárásokat is alkalmazva.

Ismert hatású segédanyagok

2,3 mmol (52,6 mg) nátriumot tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

11,5 mmol (263,2 mg) nátriumot tartalmaz 50 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta, színtelen oldat, pH-értéke 6,2–6,8, ozmolalitása 324–396 mOsmol/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Non-Hodgkin-lymphoma (NHL)

A MabThera előzetesen nem kezelt, III-IV. stádiumú, follicularis lymphomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt, kemoterápiával kombinálva.

A MabThera fenntartó kezelés olyan, follicularis lymphomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt, akik az indukciós terápiára reagáltak.

A MabThera monoterápia III-IV. stádiumban lévő kemorezisztens, vagy kemoterápia után másodszor vagy többször recidiváló follicularis lymphoma kezelésére szolgál felnőtteknél.

A MabThera javallt CD20-pozitív, diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin-lymphomás felnőtt betegek kezelésére CHOP- (ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin, prednizolon) kemoterápiával kombinálva.

A MabThera kemoterápiával kombinálva javallott a korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20-pozitív, diffúz, nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL), Burkitt-lymphomában (BL)/Burkitt-

leukaemiában (érett B-sejtes akut leukaemia) (BAL) vagy Burkitt-szerű lymphomában (BLL) szenvedő gyermek- és serdülőkorú (6 hónapos vagy idősebb, de 18 évesnél fiatalabb korú) betegek kezelésére.

Chronicus lymphocytás leukaemia (CLL)

A MabThera kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt és relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt. A hatásosságra és biztonságosságra vonatkozóan korlátozott számú adat áll rendelkezésre olyan betegek esetén, akiket előzőleg monoklonális antitestekkel, köztük MabThera-val kezeltek, vagy olyan betegeknél akik az előzőleg adott MabThera és kemoterápia kombinációjára nem reagáltak.

A további információkat lásd az 5.1 pontban.

Rheumatoid arthritis

A MabThera metotrexáttal (MTX) kombinálva javallt a súlyos, aktív rheumatoid arthritis kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, a betegség progresszióját befolyásoló reuma-ellenes (DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug) szerrel történő kezelésre, beleértve egy vagy több tumornekrózis faktor (TNF) gátló terápiát is.

A RTG-nel történő mérések alapján kimutatták, hogy a MabThera metotrexáttal kombinálva csökkenti az ízületi károsodás progressziójának arányát, és javítja a fizikai funkciókat.

Polyangiitis granulomatosa és mikroszkópos polyangiitis

MabThera glükokortikoidokkal kombinálva javallott a súlyos, aktív polyangiitis granulomatosában (Wegener-granulomatosis) (GPA) és mikroszkópos polyangiitisben (MPA) szenvedő felnőtt betegek kezelésére.

A MabThera glükokortikoidokkal kombinálva javallott a súlyos, aktív GPA-ban (Wegener-granulomatosis) és MPA-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (2 éves vagy idősebb, de 18 évesnél fiatalabb korú) a remisszió indukciójára.

Pemphigus vulgaris

A MabThera felnőtt betegek közepesen súlyos vagy súlyos pemphigus vulgaris (PV) kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A MabThera infúziót tapasztalt orvos szigorú felügyelete mellett, olyan helyen kell beadni, ahol az újraélesztéshez szükséges minden eszköz azonnal rendelkezésre áll (lásd 4.4 pont).

Premedikáció és profilaktikus gyógyszerek

Minden indikáció

Minden egyes MabThera dózis beadása előtt egy antipiretikumot és egy antihisztamint (pl. paracetamolt és difenhidramint) tartalmazó premedikációt kell alkalmazni.

Non-Hodgkin-lymphoma és chronicus lymphocytás leukaemia

Non-Hodgkin-lymphomában és CLL-ben szenvedő felnőtt betegek esetén, amennyiben a MabThera-t nem kombinálják glükokortikoid tartalmú kemoterápiával, mérlegelni kell a glükokortikoid tartalmú premedikációt.

Non-Hodgkin-lymphomás gyermek- és serdülő korú betegeknek paracetamolt és H1-antihisztamint (azaz difenhidramint vagy azzal egyenértékű szert) tartalmazó premedikációt kell beadni 30–60

perccel a MabThera-infúzió megkezdése előtt. Továbbá prednizont is adni kell az 1. táblázatban bemutatott javallat szerint.

A tumorlízis-szindróma kockázatának csökkentése érdekében a CLL-ben szenvedő betegeknél megfelelő hidratációval és a kezelés megkezdése előtt 48 órával adott húgysavképződést gátló készítményekkel végzett profilaxis ajánlott. Azoknál a CLL-ben szenvedő betegeknél, akiknél a lymphocytaszám $25 \times 10^9/l$ -nél nagyobb, az akut infúziós reakció és/vagy citokin-felszabadulási szindróma rizikójának és súlyosságának csökkentése érdekében, röviddel a MabThera-infúzió előtt 100 mg intravénás prednizon/prednizolon alkalmazása ajánlott.

Rheumathoid arthritis, polyangiitis granulomatosa (GPA) és mikroszkópos polyangiitis (MPA), valamint pemphigus vulgaris

A rheumathoid arthritisben, GPA-ban vagy MPA-ban vagy pemphigus vulgarisban szenvedő betegeknél az infúziós reakciók előfordulási gyakoriságának és súlyosságának csökkentésére 100 mg intravénás metilprednizolon premedikációt kell kapniuk minden MabThera-kezelés megkezdése előtt 30 perccel.

GPA-ban és MPA-ban szenvedő felnőtt betegek esetén az első MabThera-infúzió előtt metilprednizolon intravénás adagolása ajánlott 1–3 napon keresztül, napi 1000 mg-os dózisban (az utolsó metilprednizolon-dózis adható ugyanazon a napon, amikor az első MabThera-infúzió kerül beadásra). Ezt követően a MabThera-kezelés 4 hetes indukciós fázisa alatt és után prednizon adagolása szükséges szájon át, naponta 1 mg/ttkg dózisban (amely nem haladhatja meg a 80 mg/nap dózist, és a klinikai szükségességtől függően amint lehet, csökkentendő).

MabThera-kezelés alatt és után a helyi klinikai irányelveknek megfelelően *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) profilaxis ajánlott azoknál a felnőtt, gyermek és serdülőkorú betegeknél, akik GPA-ban vagy MPA-ban szenvednek, és azoknál a felnőtt betegeknél, akik PV-ben szenvednek.

GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermeknél és serdülőknél, az első iv. MabThera-infúzió előtt, a súlyos vasculitis tüneteinek kezelése céljából iv. metilprednizolont kell adni napi 30 mg/ttkg dózisban három napon keresztül (nem szabad túllépni a napi 1 g-ot). Az iv. metilprednizolon legfeljebb három további napig adható napi 30 mg/ttkg dózisban az első MabThera-infúzió előtt.

Az iv. metilprednizolon alkalmazásának befejezését követően a gyermek és serdülőkorú betegeknél *per os* prednizont kell kapniuk napi 1 mg/ttkg dózisban (nem szabad túllépni a napi 60 mg-ot), majd ezt a klinikai állapottól függően a lehető leggyorsabban csökkenteni kell (lásd 5.1 pont).

Adagolás

Fontos ellenőrizni a gyógyszer címkéjét, hogy a beteg biztosan a megfelelő (intravénás vagy szubkután) gyógyszerformát kapja, az orvos által előírtaknak megfelelően.

Dózismódosítás a kezelés alatt

Nem ajánlott a MabThera dózisának csökkentése. Ha a MabThera-t kemoterápiával kombinálják, a kemoterápiás gyógyszerek szokásos dóziscsökkentését kell alkalmazni.

Non-Hodgkin-lymphoma

Follicularis non-Hodgkin-lymphoma

Kombinációs kezelés

A MabThera javasolt dózisa kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt vagy relapszusos/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegek indukciós kezelésére 375 mg/testfelszín m^2 ciklusonként, legfeljebb 8 cikluson keresztül.

A MabThera-t minden kemoterápiás ciklus 1. napján, glükokortikoid tartalmú kezelés esetén a kemoterápia glükokortikoid komponensének intravénás adása után kell alkalmazni.

Fenntartó kezelés

- Korábban nem kezelt follicularis lymphoma

A MabThera javasolt dózisa fenntartó kezelésként alkalmazva az olyan, korábban nem kezelt follicularis lymphomában szenvedő betegeknél, akik reagáltak az indukciós kezelésre, 375 mg/testfelszín-m², kéthavonta egyszer alkalmazva (az indukciós terápia utolsó dózisa után 2 hónappal kezdve), a betegség progressziójáig vagy legfeljebb két éves időtartamig (összesen 12 infúzió).

- Relapszusos/refrakter follicularis lymphoma

A MabThera-t fenntartó kezelésként alkalmazva olyan relapszusos/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegeknél, akik reagáltak az indukciós kezelésre, az ajánlott MabThera dózis 375 mg/testfelszín-m², háromhavonta egyszer alkalmazva (az indukciós terápia utolsó dózisa után 3 hónappal kezdve) a betegség progressziójáig vagy legfeljebb két éves időtartamig (összesen 8 infúzió).

Monoterápia

Relapszusos/refrakter follicularis lymphoma

A felnőtt, III-IV. stádiumban lévő kemorezisztens, vagy kemoterápia után másodszor vagy többször recidiváló follicularis lymphomában szenvedő betegeknél indukciós kezelésként alkalmazott MabThera monoterápia ajánlott dózisa 375 mg/testfelszín-m², intravénás infúzióban adva, hetente egyszer, négy egymást követő hétig.

Ismételten alkalmazott MabThera monoterápia esetén olyan relapszusos/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegeknél, akik reagáltak a korábbi MabThera monoterápiára, az ajánlott MabThera dózis 375 mg/testfelszín-m² intravénás infúzióban adva hetente egyszer, négy hétig (lásd 5.1 pont).

Diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma felnőtteknél

A MabThera-t CHOP kemoterápiával kell kombinálni. Az ajánlott dózis 375 mg/testfelszín-m², minden kemoterápiás ciklus 1. napján a CHOP glükokortikoid komponensének intravénás infúziója után, 8 cikluson keresztül. A MabThera biztonságossága és hatásossága nem bizonyított más kemoterápiás kombinációban diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma esetén.

Chronicus lymphocytás leukaemia

A MabThera javasolt dózisa kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt és relapszusos/refrakter betegek esetén 375 mg/testfelszín-m² az első kezelési ciklus 0. napján, majd ezután 500 mg/testfelszín-m² minden következő ciklus 1. napján beadva, összesen 6 cikluson keresztül. A kemoterápiát a MabThera-infúzió után kell alkalmazni.

Rheumatoid arthritis

A MabThera-val kezelt betegeknek minden egyes infúziónál meg kell kapniuk a Betegfigyelmeztető kártyát.

Egy MabThera kúra két 1000 mg-os intravénás infúzióból áll. A MabThera ajánlott dózisa 1000 mg intravénás infúzióban, majd ezt követi egy második 1000 mg-os intravénás infúzió két hét múlva.

A további kezelések szükségességét 24 héttel az előző MabThera ciklus után kell értékelni. Újabb kezelést akkor kell adni, ha reziduális betegség aktivitás áll fenn, egyéb esetekben az ismételt kezelést el kell halasztani addig, amíg a betegség aktivitása visszatér.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz az első kezelési ciklust követően általában 16–24 héten belül jelentkezik. A folyamatos kezelést alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik ezalatt az időszak alatt nem mutatnak javulást a terápiára.

Polyangiitis granulomatosa (granulomatosis with polyangiitis, GPA) és mikroszkópos polyangiitis (MPA)

A MabThera-val kezelt betegeknek minden egyes infúziónál meg kell kapniuk a Betegfigyelmeztető kártyát.

A remisszió indukciója felnőtteknél

A MabThera-kezelés javasolt dózisa GPA-ban és MPA-ban szenvedő felnőtt betegek remisszióindukciója esetén 375 mg/testfelszín-m², intravénás infúzióként adagolva, hetente egyszer, négy héten keresztül (összesen négy infúzió).

Fenntartó kezelés felnőtteknél

A remisszióindukciós MabThera-kezelést követően a fenntartó kezelést GPA-ban és MPA-ban szenvedő felnőtt betegeknél leghamarabb 16 héttel az utolsó MabThera-infúzió után lehet megkezdeni.

A remisszió egyéb standard immunszuppresszív szerekkel történő indukcióját követően a fenntartó MabThera-kezelést a remisszió elérését követő 4 hetes időszak alatt kell megkezdeni.

A MabThera-t két, 500 mg-os intravénás infúzióban kell beadni két hét különbséggel, majd ezt követően hathavonta egy 500 mg-os intravénás infúziót kell adni. A betegeknek a remisszió (klinikai jelek és tünetek hiánya) elérése után még legalább 24 hónapig kell MabThera-t kapniuk. Azoknál a betegeknél, akiknél nagyobb a relapszus kockázata, a kezelőorvosnak meg kell fontolnia a hosszabb ideig tartó fenntartó MabThera terápiát, mely akár 5 év is lehet.

Pemphigus vulgaris

A MabThera-val kezelt betegeknek minden egyes infúziónál meg kell kapniuk a Betegfigyelmeztető kártyát.

A MabThera ajánlott dózisa pemphigus vulgaris kezelésére 1000 mg intravénás infúzióként adagolva, amelyet két héttel később egy második 1000 mg-os intravénás infúziónak kell követnie, fokozatosan csökkenő dózisu glükokortikoidok adagolásával kombinálva.

Fenntartó kezelés

Egy 500 mg-os intravénás fenntartó infúziót kell beadni a 12. és a 18. hónapban, majd azt követően 6 havonta, amennyiben az a klinikai állapot értékelése alapján szükséges.

Relapszus kezelése

Relapszus esetén a betegek 1000 mg dózist kaphatnak intravénásan. Az egészségügyi szakembernek a klinikai állapot értékelése alapján mérlegelnie kell a betegnél glükokortikoid újraindítását vagy az dózisének emelését.

A további infúziókat leghamarabb 16 héttel az előző infúzió után lehet beadni.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Non-Hodgkin-lymphoma

A 6 hónapos vagy idősebb, de 18 évesnél fiatalabb korú, korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20-pozitív DLBCL/BL/BAL/BLL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél a MabThera-t szisztémás Lymphome Malin B (LMB) kemoterápiával kombinációban kell alkalmazni (lásd 1. és

2. táblázat). A MabThera javasolt dózisa 375 mg/testfelszín-m², intravénás infúzióként beadva. A MabThera dózisát kizárólag a testfelszín alapján kell módosítani, egyéb dózismódosítás nem szükséges.

A MabThera biztonságosságát és hatásosságát 6 hónapos vagy idősebb, de 18 évesnél fiatalabb, gyermek- és serdülőkorú betegeknél nem állapították meg egyéb indikációban, csak a korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20-pozitív DLBCL/BL/BAL/BLL-ben. 3 éves kor alatti betegek esetében csak korlátozott adat áll rendelkezésre. További információért lásd az 5.1-es pontot.

A MabThera nem alkalmazható 6 hónapnál fiatalabb CD20-pozitív, diffúz, nagy B-sejtes lymphomás gyermekek kezelésére (lásd 5.1-es pontot).

1. táblázat A MabThera adagolása non-Hodgkin-lymphomás gyermek- és serdülőkorú betegeknél

Ciklus	A kezelés napja	Az alkalmazás részletes adatai
Előfázis (COP)	MabThera alkalmazása nélkül	-
1. indukciós kezelési ciklus (COPDAM1)	-2. nap (az előfázis 6. napjának felel meg) Az 1. MabThera infúzió	Az 1. indukciós kezelési ciklus során a kemoterápiás kezelési ciklus részeként a beteg a MabThera beadása előtt prednizont kap (a prednizont a MabThera előtt kell beadni).
	1. nap A 2. MabThera infúzió	A beteg a MabThera-t 48 órával az első MabThera-infúzió után kapja.
2. indukciós kezelési ciklus (COPDAM2)	-2. nap A 3. MabThera infúzió	A 2. indukciós kezelési ciklusban a beteg nem kap prednizont a MabThera beadásakor.
	1. nap A 4. MabThera infúzió	A beteg a MabThera-t 48 órával a harmadik MabThera-infúzió után kapja.
1. konszolidáló kezelési ciklus (CYM/CYVE)	1. nap Az 5. MabThera infúzió	A beteg nem kap prednizont a MabThera beadásakor.
2. konszolidáló kezelési ciklus (CYM/CYVE)	1. nap A 6. MabThera infúzió	A beteg nem kap prednizont a MabThera beadásakor.
1. fenntartó kezelési ciklus (M1)	A 2. konszolidáló kezelési ciklus 25–28. napja (CYVE) MabThera alkalmazása nélkül	Akkor kezdődik, amikor a perifériás értékek helyreálltak a 2. kezelési ciklus (CYVE) után, vagyis az ANC >1,0×10 ⁹ /l és a vérlemezkeszám >100×10 ⁹ /l
2. fenntartó kezelési ciklus (M2)	Az 1. fenntartó kezelési ciklus (M1) 28. napja MabThera alkalmazása nélkül	-
ANC = abszolút neutrofilszám; COP = ciklofoszfamid, vinkrisztin, prednizon; COPDAM = ciklofoszfamid, vinkrisztin, prednizon, doxorubicin, metotrexát; CYM = citarabin (Aracytine, Ara-C), metotrexát; CYVE = citarabin (Aracytine, Ara-C), Veposide (VP16)		

2. táblázat Non-Hodgkin-lymphomás gyermek- és serdülőkorú betegek kezelési terve: egyidejű kemoterápia MabThera-val

Kezelési terv	A betegség stádiuma	Az alkalmazás részletes adatai
B csoport	III. stádium magas LDH-szinttel (>N×2), IV. stádium, KIR-negatív	Az előfázist 4 kezelési ciklus követi: 2 indukciós kezelési ciklus (COPADM) HDMTX 3 g/m ² -rel, valamint 2 konszolidáló kezelési ciklus (CYM)
C csoport	C1 csoport: B-AL KIR-negatív, IV. stádium & BAL KIR-pozitív és CSF-negatív C3 csoport: BAL CSF-pozitív, IV. stádiumú CSF-pozitív	Az előfázist 6 kezelési ciklus követi: 2 indukciós kezelési ciklus (COPADM) HDMTX 8 g/m ² -rel, 2 konszolidáló kezelési ciklus (CYVE) és 2 fenntartó kezelési ciklus (M1 és M2)
Az egymást követő kezelési ciklusokat azonnal be kell adni, amint helyreáll a vérkép és a beteg állapota azt lehetővé teszi; ez alól a 28 napos időközönként adott fenntartó kezelési ciklusok képeznek kivételt.		
BAL = Burkitt-leukaemia (érett B-sejtes akut leukaemia); CSF = cerebrospinalis folyadék; KIR = központi idegrendszer; HDMTX = nagy dózisú metotrexát; LDH = tejsav-dehidrogenáz		

Polyangiitis granulomatosa (GPA) és mikroszkópos polyangiitis (MPA)

A remisszió indukciója

A MabThera javasolt dózisa súlyos, aktív GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermekek és serdülők remisszióindukciós kezelése esetén 375 mg/testfelszín-m², heti egyszer, 4 héten át intravénás infúzióként adagolva.

A MabThera biztonságosságát és hatásosságát 2 éves vagy idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében csak súlyos, aktív GPA és MPA indikációkban igazolták.

A MabThera nem alkalmazható 2 évesnél fiatalabb, súlyos, aktív GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermekeknél, ugyanis fennáll a veszélye, hogy nem alakul ki megfelelő immunválasz a gyakori, védőoltással megelőzhető gyermekkori betegségek (pl. kanyaró, mumpsz, rózsahimlő és járványos gyermekbénulás) ellen alkalmazott gyermekkori védőoltásokkal szemben (lásd 5.1 pont).

Idősek

65 éves és annál idősebb betegeknél a dózis módosítására nincs szükség.

Az alkalmazás módja

Minden indikációban

Az elkészített MabThera oldatot intravénás infúzió formájában kell adni egy kizárólag erre a célra használt infúziós szereléken keresztül. Nem adható be intravénás lökés vagy bolus formájában.

A betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani, mert citokinfelszabadulási szindróma alakulhat ki (lásd 4.4 pont). Amennyiben a betegnél súlyos reakciók fejlődnek ki, különösen súlyos dyspnoe, bronchospasmus vagy hypoxia, az infúziót azonnal félbe kell szakítani. A non-Hodgkin-lymphomában szenvedő betegeket ezután meg kell vizsgálni, beleértve megfelelő laboratóriumi tesztek elvégzését is, hogy kifejlődött-e náluk a tumorlízis-szindróma, továbbá mellkas röntgent kell készíteni a pulmonalis infiltratio vizsgálatára. Valamennyi betegre vonatkozik, hogy az infúziót az összes tünet megszűnéséig, illetve a laboratóriumi értékek és a mellkas röntgen normalizálódásáig nem szabad újra indítani. Ekkor az infúzió folytatható, de legfeljebb az előző sebesség felével. Ha ugyanazok a súlyos mellékhatások másodszor is megjelennek, komolyan meg kell fontolni a kezelés abbahagyását, mindig az adott esettől függően.

Az enyhe vagy közepesen súlyos infúziós reakciók (lásd 4.8 pont) rendszerint megszűnnek az infúzió sebességének csökkentésére. Ha a tünetek javulnak, az infúzió sebessége növelhető.

Felnőttkori non-Hodgkin-lymphoma, chronicus lymphocytás leukaemia, rheumatoid arthritis, pemphigus vulgaris, illetve felnőtt, gyermek és serdülőkori polyangiitis granulomatosa (GPA) és mikroszkópos polyangiitis (MPA)

Első infúzió

Az infúzió ajánlott kezdő sebessége 50 mg/óra, ami az első 30 percet követően 30 percenként 50 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.

További infúziók

A következő MabThera- dózisok infúziós kezdő sebessége 100 mg/óra, ami 30 percenként 100 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.

Non-Hodgkin-lymphoma – gyermekek és serdülők

Első infúzió

Az infúzió javasolt kezdeti sebessége 0,5 mg/ttkg/h (legfeljebb 50 mg/h); ez 30 percenként emelhető 0,5 mg/ttkg/h-val legfeljebb 400 mg/h-ig, amennyiben nem alakul ki túlérzékenység vagy az infúzióval összefüggő reakció.

További infúziók

A MabThera további dózisait 1 mg/ttkg/h (legfeljebb 50 mg/h) kezdeti sebességgel lehet beadni; ez 30 percenként emelhető 1 mg/ttkg/h-val legfeljebb 400 mg/h-ig.

Rheumatoid arthritis

Az alternatívaként adható, gyorsabb infúzió menete

Amennyiben a beteg nem tapasztalt súlyos, az infúzióval kapcsolatos reakciót az 1000 mg-os MabThera dózissal, az eredeti beadási menetrendnek megfelelően történt első infúzió vagy a további infúziók beadásakor, akkor a második vagy további infúziók esetén egy gyorsabb infúzió kerülhet beadásra, az előző infúziókkal megegyező koncentrációban (4 mg/ml és a térfogata 250 ml). Az első 30 percben a beadási sebesség 250 mg/óra legyen, majd 600 mg/óra a következő 90 percben. Amennyiben a gyorsabb infúziót a beteg tolerálja, akkor ez az infúziós menetrend alkalmazható a további infúziók beadásakor.

Azoknak a betegeknek, akik klinikailag jelentős cardiovascularis betegségben szenvednek, az arrythmiát is beleértve, vagy előzőleg bármilyen biológiai terápiával vagy a rituximabbal kapcsolatosan infúziós reakciót tapasztaltak, a gyorsabb infúzió nem adható be.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy egérfehérjével vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont). Súlyosan legyengült immunrendszerű betegek.

Súlyos szívelégtelenség (NYHA, New York Heart Association IV. stádium) vagy súlyos, nem kontrollált szívbetegség kizárólag rheumatoid arthritis, polyangiitis granulomatosa, mikroszkópos polyangiitis és pemphigus vulgaris kezelése esetén (az egyéb cardiovascularis betegségeket lásd a 4.4 pontban).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia

A MabThera-val kezelt rheumatoid arthritises, valamint GPA-ban, MPA-ban vagy pemphigus vulgarisban szenvedő betegeknek minden egyes infúziónál meg kell kapniuk a Beteg figyelmeztető kártyát. Ez a figyelmeztető kártya fontos biztonságossági információt tartalmaz a betegek számára a fertőzések, köztük a progresszív multifokális leukoencephalopathia potenciálisan magasabb kockázatáról.

Nagyon ritka esetekben halálos kimenetelű PML-t jelentettek a MabThera rheumatoid arthritisben és autoimmun betegségekből (beleértve szisztémás lupus erythematosus [SLE] és vasculitis esetén) való alkalmazása után, valamint forgalomba hozatalát követően, non-Hodgkin-lymphomában és CLL-ben történő alkalmazása során (ahol a betegek többsége a MabThera-t kemoterápiával kombinálva kapta vagy hemopoetikus őssejt-transzplantáció részeként). A betegeknél rendszeres időközönként ellenőrizni kell a progresszív multifokális leukoencephalopathiára utaló minden új vagy súlyosbodó neurológiai panaszt vagy tünetet. Amennyiben a progresszív multifokális leukoencephalopathia gyanúja fennáll, a betegség kizárásáig a további adagolást fel kell függeszteni. A klinikusnak értékelni kell a beteg állapotát és el kell dönteni, hogy a tünetek lehetnek-e a neurológiai diszfunkció jelei, és ha igen, utalhatnak-e esetleg a progresszív multifokális leukoencephalopathiára. Neurológussal történő konzultációt is meg kell fontolni, ha klinikailag indokolt.

Kétséges esetekben további vizsgálatok, így MR-vizsgálat, lehetőleg kontrasztanyaggal, a likvor JC vírus-DNS-tesztje és ismételt neurológiai vizsgálat megfontolandók.

Az orvosnak különösen azokra a progresszív multifokális leukoencephalopathiára utaló tünetekre kell figyelnie, melyeket a beteg esetleg nem vesz észre (pl. kognitív, neurológiai vagy pszichiátriai tünetek). A betegeket figyelmeztetni kell, hogy tájékoztassák társukat vagy gondviselőjüket a kezeléssel, mivel ők felfigyelhetnek olyan tünetekre is, melyeket a beteg nem észlel.

Amennyiben egy betegnél kialakul a progresszív multifokális leukoencephalopathia, a MabThera alkalmazását véglegesen be kell fejezni.

Legyengült immunrendszerű progresszív multifokális leukoencephalopathiában szenvedő betegeknél az immunrendszer regenerálódását követően stabilizálódást vagy javulást tapasztaltak. Továbbra sem ismert, hogy a progresszív multifokális leukoencephalopathia korai felismerése és a MabThera-kezelés megszakítása hasonlóan stabilizálódáshoz vagy javuláshoz vezet-e.

Szívbetegségek

Angina pectoris, arrythmiák, így pitvarlebegés és fibrilláció, szívelégtelenség és/vagy szívinfarktus fordult elő a MabThera infúzióval kezelt betegekben, ezért a szívbetegségben szenvedő és/vagy a cardiotoxikus kemoterápiával kezelt betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani (lásd Infúzió során fellépő reakciók, lentebb).

Fertőzések

A MabThera hatásmechanizmusa és azon ismeret alapján, hogy a B-sejtek fontos szerepet játszanak a normál immunválasz fenntartásában, a MabThera-terápiát követően a betegeknél megnövekszik az infekciók kockázata (lásd 5.1. pont). A MabThera-kezelés során súlyos fertőzések, ezen belül halálos kimenetelű esetek fordulhatnak elő (lásd 4.8 pont). A MabThera nem adható aktív, súlyos fertőzésben (pl. tuberculosis, sepsis és opportunisták fertőzései, lásd 4.3 pont) szenvedő vagy súlyosan legyengült immunrendszerű betegeknek (pl. olyan betegeknek, akiknél a CD4- vagy CD8-szint nagyon alacsony).

Az orvosnak körültekintően kell mérlegelnie, ha a MabThera-t olyan betegnek akarja adni, akinek kórtörténetében visszatérő vagy krónikus fertőzés van, vagy olyan alapbetegségben szenved, ami további, súlyos fertőzések kialakulását eredményezheti, pl. hypogammaglobulinaemia (lásd 4.8 pont). A MabThera-kezelés megkezdése előtt az immunglobulin-szint meghatározása javasolt.

Azt a beteget, aki a MabThera-kezelés után fertőzés tüneteit vagy jeleit észleli, azonnal ki kell vizsgálni, és megfelelő kezelésben kell részesíteni. További MabThera-kezelés alkalmazása előtt a betegnél egy esetleges fertőzés kockázatát ismételtén értékelni kell.

A progresszív multifokális leukoencephalopathiara vonatkozó információkat lásd fentebb a PML bekezdésnél.

Enterovírusos meningoencephalitist, beleértve halálos kimenetelű eseteket jelentettek a rituximab alkalmazása során.

Hepatitis B-fertőzés

A hepatitis B reaktiválódását, halálos kimenetelű eseteket is beleértve, jelentették MabThera-kezelésben részesülő betegeknél. Ezen betegek nagy része citotoxikus kemoterápiában is részesült. Korlátozott adatok szerint, amelyek egy, a relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő betegeken végzett vizsgálatból származnak, a MabThera kezelés is ronthatja a primér hepatitis B-fertőzés kimenetelét.

A MabThera-kezelés megkezdése előtt el kell végezni a hepatitis B-vírus (HBV) szűrését minden betegnél. A szűrés ki kell terjedjen legalább a HBsAg-státuszra és a HBcAb-státuszra. Ezek a helyi irányelvek szerint más markerek szűrésével is kiegészíthetők. Aktív hepatitis B-fertőzésben szenvedő beteget nem szabad MabThera-val kezelni. A hepatitis B-pozitív szerológiájú betegek (vagy HBsAg vagy HBcAb) konzultáljanak hepatológussal a kezelés megkezdése előtt, valamint megfigyelés alatt kell állniuk, és a hepatitis B reaktiválódásának elkerülése érdekében a helyi orvosi előírásoknak megfelelő ellátásban kell részesülniük.

Fertőzések álnegatív szerológiai vizsgálati eredménye

Mivel fennáll a fertőzések álnegatív szerológiai vizsgálati eredményének kockázata, a ritka fertőző betegségekre, pl. a nyugat-nílusi vírusfertőzésre és a neuroborreliosisra utaló tüneteket mutató betegek esetén megfontolandó az alternatív diagnosztikai eszközök alkalmazása.

Bőrreakciók

Súlyos bőrreakciókat, mint toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma) és Stevens–Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). Ilyen esemény megjelenésekor, amennyiben az a MabThera alkalmazásával összefüggésben lehet, a kezelést végleg abba kell hagyni.

Non-Hodgkin-lymphoma és chronicus lymphocytás leukaemia

Infúzióval kapcsolatos reakciók

MabThera-kezelés során infúzióval kapcsolatos reakciók fordulhatnak elő. Ezek citokinek és/vagy más kémiai mediátorok felszabadulásával függhetnek össze. Lehetséges, hogy a citokinfelszabadulási szindrómát klinikailag nem lehet megkülönböztetni az akut túlérzékenységi reakcióktól.

Ezek a reakciók – melyek közé a citokinfelszabadulási szindróma, a tumorlízis-szindróma, valamint az anafilaxiás és túlérzékenységi reakciók tartoznak – az alábbiakban kerülnek részletezésre.

Beszámoltak súlyos, halálos kimenetelű infúzióval kapcsolatos reakciókról a MabThera intravénás formájának forgalomba hozatalát követő alkalmazása során, amelyek az első MabThera intravénás infúzió beadásának megkezdése után 30 perc és 2 óra közötti időtartamon belül léptek fel. Ezeket a reakciókat pulmonalis események és néhány esetben gyors tumorlízis, illetve a tumorlízis szindróma jelei, valamint láz, hidegrázás, borzongás, hypotensio, urticaria, angiooedema és más tünetek jellemezték (lásd 4.8 pont).

A súlyos citokinfelszabadulási szindrómára jellemző a súlyos dyspnoe, melyet gyakran bronchospasmus és hypoxia kísér, ezen kívül előfordul még láz, hidegrázás, borzongás, urticaria és angioödéma. Ez a szindróma együtt járhat a tumor lízis szindróma néhány jellemző tünetével, mint pl. hyperurikaemia, hyperkalaemia, hypocalcaemia, hyperphosphataemia, akut veseelégtelenség, emelkedett laktát-dehidrogenáz (LDH), valamint kísérheti még akut légzési elégtelenség és halál. Az akut légzési elégtelenséget olyan jelenségek is kísérhetik, mint pulmonalis interstitialis infiltráció vagy ödéma, ami a mellkasröntgenen látható. A szindróma gyakran jelentkezik az első infúzió megkezdése után egy-két órán belül. Azon betegek esetében, akiknek már volt légzési elégtelenségük vagy akiknek pulmonalis tumor infiltrációjuk van, a rossz prognózisnak nagyobb a rizikója, ezért őket különös figyelemmel kell kezelni.

Amennyiben súlyos citokinfelszabadulási szindróma fejlődik ki, az infúziót azonnal abba kell hagyni (lásd 4.2 pont) és masszív tüneti kezelést kell alkalmazni. Minthogy a klinikai tünetek kezdeti javulását romlás követheti, ezeket a betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani mindaddig, amíg a tumorlízis-szindróma és a pulmonalis infiltráció megoldódik, vagy kizárható. A tünetek és jelek teljes megszűnése után továbbkezelt betegekben ritkán jelentkezett ismételt súlyos citokinfelszabadulási szindróma.

Azokat a betegeket, akiknél a tumor tömege nagy, vagy akiknél a keringő malignus sejtek száma nagy ($\geq 25 \times 10^9/l$), és akiknél ezért fokozott a különösen súlyos citokinfelszabadulási szindróma kockázata, a legnagyobb óvatossággal kell kezelni. Ezeket a betegeket az első infúzió teljes időtartama során nagyon gondos megfigyelés alatt kell tartani. Ilyen betegek esetében megfontolandó az első infúziónál az infúzió sebességének csökkentése vagy a dózis két napra történő elosztása az első ciklusban és minden azt követő ciklusban, ha a lymphocytaszám még nagyobb, mint $25 \times 10^9/l$.

A MabThera-val kezelt betegek 77%-ánál figyeltek meg valamilyen, az infúzió által kiváltott mellékhatást (beleértve a citokinfelszabadulási szindrómát is, amit hypotensio és bronchospasmus kísért a betegek 10%-ánál), lásd 4.8 pont. Ezek a tünetek általában reverzibilisek ha az infúziót átmenetileg felfüggesztik, lázcsillapítót, antihisztamint és alkalmanként oxigént, intravénás sóoldatot vagy bronchustágítót és szükség esetén glükokortikoidokat adagolnak. Lásd fent a citokinfelszabadulási szindrómát, mint súlyos reakciót.

Fehérjék intravénás alkalmazása során anaphylaxiás és más túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő. A citokinfelszabadulási szindrómával ellentétben a valódi túlérzékenységi reakciók tipikusan néhány percen belül jelentkeznek az infúzió megkezdése után. A túlérzékenységi reakciók kezelésére szolgáló szereknek – pl. epinefrin (adrenalin), antihisztaminok és glükokortikoidok – kéznél kell lenniük, hogy azonnal alkalmazhatók legyenek a MabThera-kezelés során észlelt allergiás reakciók kezelésére. Az anaphylaxia klinikai tünetei hasonlóan tűnhetnek a citokinfelszabadulási szindróma klinikai tüneteivel (lásd fent). Túlérzékenységi reakciókat ritkábban közöltek, mint citokinfelszabadulásnak tulajdonítható reakciókat.

További reakciók, melyeket néhány esetben jelentettek: myocardialis infarctus, pitvarfibrilláció, pulmonalis oedema és akut reverzibilis thrombocytopenia.

Minthogy hypotensio fordulhat elő a MabThera beadása alatt, megfontolandó a vérnyomáscsökkentő kezelés felfüggesztése 12 órával a MabThera-infúzió megkezdése előtt.

Hematológiai toxicitás

Bár a MabThera monoterápiában nem myelosuppressív, óvatosan kell eljárni olyan betegek kezelése esetén, akiknek a neutrofil száma $< 1,5 \times 10^9/l$ és/vagy a vérlemezke száma $< 75 \times 10^9/l$, minthogy csekély számú klinikai tapasztalat áll rendelkezésre ezen a betegcsoporton. A MabThera-t 21 olyan betegnek adták, akik autolog csontvelő transzplantáción estek át és más olyan rizikócsoportba tartozó betegeknek is, akiknek feltételezhetően csökkent volt a csontvelő funkciója. Ezeken a betegeken a MabThera nem váltott ki myelotoxikus hatást.

A MabThera-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a teljes vérképet, beleértve a neutrofil- és a vérlemezkeszámot.

Immunizálás

A MabThera-kezelést követően élő vírus vakcinával történő immunizálás biztonságosságát nem vizsgálták non-Hodgkin-lymphomában és CLL-ben szenvedő betegeknél, és élő vírust tartalmazó oltóanyagokkal végzett védőoltás nem ajánlott. A MabThera-kezelésben részesülő betegek kaphatnak nem élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat, azonban a nem élő vakcinák alkalmazásakor a válaszarány csökkenhet. Egy nem randomizált vizsgálatban relapszusos, alacsony malignitású non-Hodgkin-lymphomában szenvedő, MabThera monoterápiával kezelt felnőtt betegeket hasonlítottak össze kezeletlen, egészséges kontrollokkal és alacsonyabb válaszarányt tapasztaltak náluk tetanus antigén emlékeztető oltás (16% szemben a 81%-kal) és Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantigén (4% szemben a 76%-kal, amikor az antitest-titer kétszeresnél nagyobb növekedését értékelték) esetében. CLL-ben szenvedő betegeknél a két betegség hasonlóságainak ismeretében hasonló eredmények feltételezhetők, de ezt még klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták.

Az antigének egy csoportja (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, mumps, rubella, varicella) elleni antitest-titerek kezelés előtti átlaga a MabThera-kezelést követően legalább 6 hónapig változatlan maradt.

Gyermekek és serdülők

Korlátozott adat áll csak rendelkezésre 3 éves kor alatti betegekről. További információért lásd az 5.1-es pontot.

Rheumatoid arthritis, polyangiitis granulomatosa (GPA), mikroszkópos polyangiitis (MPA) és pemphigus vulgaris

Rheumatoid arthritisben szenvedő metotrexáttal (MTX) korábban nem kezelt populáció

A MabThera alkalmazása MTX-tal korábban nem kezelt betegeknél nem ajánlott, mivel a kedvező előny-kockázat arányt nem bizonyították.

Infúzió során fellépő reakciók

A MabThera beadásával összefüggő, az infúzió során fellépő reakciók a felszabaduló citokinek és/vagy más kémiai mediátorok hatásával lehetnek kapcsolatosak.

A forgalomba hozatalt követően halálos kimenetelű, súlyos infúziós reakciókat jelentettek rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél. A klinikai vizsgálatokban jelentett legtöbb infúziós reakció enyhe, illetve közepesen súlyos volt rheumatoid arthritis esetén. Leggyakoribb tünetek az allergiás reakciók, mint fejfájás, viszketés, torokirritáció, kipirulás, bőrkíütés, urticaria, hipertensio és a láz voltak. Általában a betegek nagyobb hányadánál tapasztaltak infúziós reakciót az első infúzió után, mint bármelyik kezelési ciklus második infúziója után. Az infúziós reakciók incidenciája a további infúziók során csökkent (lásd 4.8 pont). A jelentett esetekben a reakció általában reverzibilis volt, ha csökkentették az infúzió sebességét vagy megszakították az infúzió adását, és lázcsillapítót, antihisztamint, illetve esetenként oxigént, intravénás sót vagy bronchuságítókat és szükség esetén glükokortikoidokat adtak. Szorosan monitorozni kell azokat a betegeket, akiknél szívrendellenességek állnak fenn és akiknél már tapasztaltak cardiopulmonalis mellékhatásokat. Az infúziós reakciók súlyosságától és a szükséges beavatkozásoktól függően a MabThera adagolását átmenetileg vagy véglegesen le kell állítani. A tünetek teljes megszűnése után legtöbb esetben az infúzió a beadási sebesség 50%-os csökkentésével (pl. 100 mg/óráról 50 mg/órára) folytatható.

A túlérzékenységi reakciók kezelésére szolgáló szereknek – pl. epinefrin (adrenalin), antihisztaminok és glükokortikoidok – kéznél kell lenniük, hogy azonnal alkalmazhatók legyenek a MabThera-kezelés során észlelt allergiás reakciók kezelésére.

Nincsenek adatok a MabThera biztonságosságáról közepes fokú szívelégtelenségben (NYHA III. stádium) vagy súlyos, nem kontrollált szívbetegségben szenvedő betegeken. MabThera-val kezelt betegeknél a már meglévő ischaemiás szívbetegség szimptomássá vált, így angina pectoris, valamint pitvarfibrilláció és pitvarlebegés fordult elő. Ezért a MabThera-kezelés megkezdése előtt olyan betegek esetében, akik kórtörténetében szívbetegség szerepel és akiknél már tapasztaltak

cardiopulmonalis mellékhatásokat, az infúziós reakciók következtében kialakuló cardiovascularis komplikációk kockázatát mérlegelni kell, és a betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani az infúzió adagolása folyamán. Mivel a MabThera-infúzió beadása alatt hypotensio léphet fel, megfontolandó a vérnyomáscsökkentők adásának felfüggesztése 12 órával a MabThera-infúzió előtt.

A GPA-ban, MPA-ban és pemphigus vulgarisban szenvedő betegeknél jelentkező infúziós reakciók megegyeztek a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően a rheumathoid arthritisben szenvedő betegeknél tapasztalt reakciókkal (lásd 4.8 pont).

Késői neutropenia

A vér neutrophil-sejteinek vizsgálata szükséges minden MabThera-kezelés előtt és rendszeresen, a kezelés megszűnése után 6 hónapig, valamint fertőzés jeleinek vagy tüneteinek esetén (lásd 4.8 pont).

Immunizálás

Az orvosnak fel kell mérnie a beteg vakcinációs státusát, és amennyiben lehetséges, a MabThera-kezelés megkezdése előtt, az aktuális immunizálási előírásoknak megfelelően, a betegnek minden előírt védőoltást meg kell kapnia. A védőoltásokat a MabThera első alkalmazása előtt legalább 4 héttel be kell fejezni.

A MabThera-kezelést követően élő vírust tartalmazó vakcinákkal történő immunizálás biztonságosságát nem vizsgálták. Ezért élő vírust tartalmazó vakcinákkal történő védőoltás a MabThera-kezelés alatt vagy perifériás B-sejt depléción idején nem ajánlott.

A MabThera-kezelésben részesülő betegek kaphatnak nem élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat, azonban a nem élő vakcinák alkalmazásakor a válaszarány csökkenhet. Egy randomizált vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő, MabThera és metotrexát-kezelésben részesülő betegek válaszarányát hasonlították össze csak metotrexáttal kezelt betegekével, és hasonló válaszarányt tapasztaltak tetanus emlékeztető antigén esetén (39% szemben a 42%-kal), csökkent válaszarányt tapasztaltak pneumococcus polyszacharid vakcina (43% szemben a 82%-kal, legalább kétféle pneumococcus szerotípus antitest) és KLH neoantigén (47% szemben a 93%-kal) esetén, amikor a vakcinát 6 hónappal a MabThera-kezelés után adták. A MabThera-kezelés idején nem élő kórokozót tartalmazó védőoltások szükségessége esetén azokat legalább a következő MabThera kúra előtt 4 héttel be kell adni.

Az összesített, egyéves, rheumatoid arthritisben alkalmazott ismételt MabThera-kezelések után szerzett tapasztalatok szerint a *S. pneumoniae*, influenza, mumps, rubeola, varicella és tetanus toxoiddal szemben pozitív antitest-titerrel rendelkező betegek aránya általában hasonló volt a vizsgálat megkezdésekor észlelt arányokkal.

Együttes/szekvenciális kezelés rheumatoid arthritisben más DMARD-okkal

A MabThera együttes alkalmazása nem javasolt a rheumatoid arthritis indikáció és adagolás fejezetekben ismertetett szereken kívüli készítményekkel.

A klinikai vizsgálatokból korlátozott számú adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy a MabThera-kezelést követően egyéb DMARD-okkal (beleértve a TNF-gátlókat és más biológiai szereket) folytatott szekvenciális kezelés biztonságosságát teljes mértékben értékelni lehessen (lásd 4.5 pont). A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a klinikailag jelentős fertőzés aránya nem változott, amikor a korábban MabThera-val kezelt betegeknél ezeket a terápiákat alkalmazták, azonban a betegeknél fokozottan figyelni kell a fertőzés jeleit, ha MabThera-kezelés után biológiai ágensekkel és/vagy DMARD-okkal kezelik őket.

Roszzindulatú folyamatok

Az immunmodulátorok növelhetik a malignus betegségek kockázatát. Ugyanakkor – a rendelkezésre álló adatok alapján – az autoimmun indikációkban alkalmazott rituximabnál nem várható, hogy a malignus betegségek kockázata meghaladná magával az autoimmun betegséggel eleve együtt járó malignitási kockázatot.

Segédanyagok

Ez a készítmény 2,3 mmol (52,6 mg) nátriumot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként és 11,5 mmol (263,2 mg) nátriumot 50 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által felnőttek számára ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2,6%-ának (10 ml-es injekciós üveg) és 13,2%-ának (50 ml-es injekciós üveg).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Jelenleg kevés adat áll rendelkezésre a MabThera lehetséges gyógyszerkölsönhatásaira vonatkozóan.

A CLL-ben szenvedő betegeknél a MabThera együttadása nem volt hatással a fludarabin vagy ciklofoszfamid farmakokinetikájára. Ezen kívül a fludarabinnak és ciklofoszfamidnak nem volt nyilvánvaló hatása a MabThera farmakokinetikájára.

A metotrexáttal történő együttadás nincs hatással a MabThera farmakokinetikájára rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken.

Azok a betegek, akiknek humán anti-egeér antitest- (HAMA) vagy gyógyszer elleni antitest- (ADA) titerük van, allergiás vagy túlérzékenységi reakciókat produkálhatnak, ha más diagnosztikus vagy terápiás monoklonális antitestekkel kezelik őket.

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek közül 283 beteg kapott Mabthera-kezelést követően további biológiai DMARD-kezelést (biológiai terápiát). Ezeknél a betegeknél a klinikailag releváns fertőzések aránya 6,01/100 betegév volt a csak MabThera-val történő kezelés idején, míg 4,97/100 betegév volt a biológiai DMARD-kezelést követően.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiakban és nőkben

A rituximab B-sejt depléciós betegeken észlelt hosszú retenciós ideje miatt, fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a MabThera-kezelés után még 12 hónapig.

Terhesség

Ismert, hogy az IgG immunglobulinok átjutnak a placentáris barrieren.

MabThera-kezelésben részesülő anyák újszülötteinek B-sejt szintjét klinikai vizsgálatokban nem tanulmányozták. Nincsenek megfelelő és jól kontrollált, terhes nőknél végzett vizsgálatokból származó adatok, azonban átmeneti B-sejt depléciót és lymphocytopeniát jelentettek néhány olyan csecsemő esetében, akik a terhességük során MabThera-val kezelt anyáktól születtek. Hasonló hatásokat észleltek állatkísérletekben is (lásd 5.3 pont). Ezért a MabThera nem adható terhes nőknek, kivéve ha a lehetséges előny meghaladja a potenciális kockázatot.

Szoptatás

A rituximab anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatos korlátozott számú adat szerint az anyatejben mérhető rituximab-koncentráció nagyon alacsony (a relatív csecsemődózis kevesebb mint 0,4%). Néhány utánkövetett eset a szoptatott csecsemők normális növekedését és fejlődését írja le 2 éves korig. Mivel ezek az adatok korlátozottak és a szoptatott csecsemőkre gyakorolt hosszú távú hatások ismeretlenek, az anyáknak a rituximab-kezelés alatt és optimálisan a terápiát követő 6 hónapig nem ajánlott a szoptatás.

Termékenység

Állatkísérletekben a rituximab nem gyakorolt negatív hatásokat a reprodukív szervekre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A MabThera-nak a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták, de a farmakológiai hatás és az eddig jelentett mellékhatások arra utalnak, hogy a MabThera nem vagy alig befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Non-Hodgkin-lymphomában és chronicus lymphocytás leukaemiában szerzett tapasztalatok felnőtteknél

A biztonságossági profil összefoglalása

A MabThera általános biztonságossági profilja non-Hodgkin-lymphomában és CLL-ben a klinikai vizsgálatokban részt vett betegek adatain, illetve a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokon alapul. Ezeket a betegeket vagy MabThera monoterápiával (indukciós kezelésként vagy indukciós kezelést követő fenntartó kezelésként) vagy kemoterápiával kombinálva kezelték.

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a MabThera-kezelésben részesülő betegeknél az infúzióval kapcsolatos mellékhatások, melyek a betegek többségénél az első infúzió alatt fordultak elő. Az infúzióval kapcsolatos mellékhatások incidenciája a következő infúziók során jelentősen csökken, és nyolc dózis MabThera-infúzió után kevesebb mint 1%.

A klinikai vizsgálatokban fertőzéses események (főként bakteriális és vírusos) a non-Hodgkin-lymphomás betegek kb. 30–55%-ánál, és a CLL-ben szenvedő betegek 30–50%-ánál fordultak elő.

A leggyakoribb jelentett vagy megfigyelt súlyos mellékhatások a következők:

- infúzióval kapcsolatos mellékhatások (beleértve a citokinfelszabadulási, illetve tumor lízis szindrómát is) lásd 4.4 pont;
- fertőzések, lásd 4.4 pont;
- cardiovascularis események, lásd 4.4 pont.

Az egyéb súlyos, jelentett gyógyszer mellékhatások között van a hepatitis B reaktiválódása és a progresszív multifokális leukoencephalopathia (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A MabThera önmagában vagy kemoterápiával való kombinációs alkalmazása során jelentett mellékhatások gyakoriságát az 3. táblázat foglalja össze. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A csak a forgalomba hozatalt követően azonosított mellékhatások és azok, amelyeknél a gyakoriságot nem lehet megbecsülni az „nem ismert” gyakoriság alatt kerülnek felsorolásra, lásd lábjegyzetben.

3. táblázat

A klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások a MabThera monoterápiás/fenntartó kezelésben vagy kemoterápiával kombinált kezelésben részesült, non-Hodgkin-lymphomában és chronicus lymphocytás leukaemiában szenvedő betegeknél

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	bakteriális fertőzések, vírusfertőzések, *bronchitis	szepszis, *tüdőgyulladás, *láz fertőzés, *herpes zoster, *légúti fertőzés, gombafertőzések, ismeretlen eredetű fertőzések, *akut bronchitis, *sinusitis, hepatitis B ¹		súlyos vírusfertőzés ² Pneumocystis jirovecii	PML	enterovírusos meningoencephalitis ^{2, 3}
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	neutropenia, leukopenia, *láz neutropenia, *thrombocytopenia	anaemia, *pancytopenia, *granulocytopenia	coagulációs zavarok, anaemia aplastica, haemolyticus anaemia, lymphadenopathia		a szérum IgM-szint átmeneti növekedése ⁴	késői neutropenia ⁴
Immunrendszeri betegségek és tünetek	infúzióval kapcsolatos reakciók ⁵ , angioedema	túlérzékenység		anaphylaxia	tumorfélizis-szindróma, citokinfelszabadulási szindróma ⁵ , szérumbetegség	infúzióval kapcsolatos akut, reverzibilis thrombocytopenia ⁵
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hyperglykaemia, testtömeg-csökkenés, perifériás oedema, arcoedema, LDH-emelkedés, hypocalcaemia				
Pszichiátriai kórképek			depresszió, idegesség			
Idegrendszeri betegségek és tünetek		paraesthesia, hypaesthesia, agitáció, álmatlanság, vasodilatatio, szédülés, szorongás	dysgeusia		perifériás neuropathia, arcidegbénulás ⁶	cranialis neuropathia, egyéb érzéskiesések ⁶
Szembetegségek és szemészeti tünetek		könnytermelés zavara, conjunctivitis			súlyos látásvesztés ⁶	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		tinnitus, fülfájás				hallásvesztés ⁶
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		*myocardialis infarctus ^{5 és 7} , arrhythmia, *pitvarfibrilláció, tachycardia, *szívbetegség	*balkamra-elégtelenség, *supraventricularis tachycardia, *ventricularis tachycardia, *angina, *myocardialis ischaemia, bradycardia	súlyos cardiacis betegségek ^{5 és 7}	szívelégtelenség ^{5 és 7}	

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Érbetegségek és tünetek		hypertensio, orthostaticus hypotensio, hypotensio			vasculitis (elsősorban cutan), leukocytoclastic us vasculitis	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		bronchospasmus ⁵ , légzőrendszeri betegség, mellkasi fájdalom, dyspnoe, fokozott köhögés, rhinitis	asthma, bronchiolitis obliterans, tüdőbetegség, hypoxia	interstitialis tüdőbetegség ⁸	légzési elégtelenség ⁵	tüdőinfiltráció
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	émelygés	hányás, diarrhoea, hasi fájdalom, dysphagia, stomatitis, székrekedés, dyspepsia, anorexia, torok irritáció	haspuffadás		emésztőrendszeri perforáció ⁸	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	pruritus, bőrkütés, ⁺ alopecia	urticaria, izzadás, éjszakai izzadás, ⁺ bőrbetegség			súlyos bullosus bőrreakciók, Stevens–Johnson-szindróma toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma) ⁸	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		fokozott izomtónus, myalgia, arthralgia, hátfájdalom, nyakfájdalom, fájdalom				
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek					veseelégtelenség ⁵	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz, hidegrázás, asthenia, fejfájás	tumorfájdalom, kipirulás, elesettség, megfázásra jellemző tünetek, ⁺ fáradtság, ⁺ hidegrázás, ⁺ több szervre kiterjedő elégtelenség ⁵	fájdalom az infúzió helyén			

MedDRA	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Szervrendszer						
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	csökkent IgG-szint					
Minden mellékhatás gyakorisága az összes súlyossági fokozatba eső reakció (enyhétől a súlyosig) figyelembe vételével került meghatározásra, kivéve a "+" jelzett mellékhatásokat, melyeknél csak a súlyos reakciók kerültek beszámításra (≥ 3. fokozat, NCI common toxicity criteria). A vizsgálatokban megfigyelt legnagyobb gyakoriság került csak megemlízésre. ¹ beleértve a reaktiválódást és új fertőzést; gyakoriság R-FC séma alapján a relapszusos/refrakter chronicus lymphocytás leukaemiában ² lásd alább a fertőzések fejezetét is ³ a forgalomba hozatal utáni felügyelet során figyelték meg. ⁴ lásd alább a hematológiai mellékhatások fejezetét is ⁵ lásd alább az infúzióval kapcsolatos reakciók fejezetét is. Ritkán halálos kimenetelű eseteket jelentettek. ⁶ a cranialis neuropathia jelei és tünetei. Különböző időpontokban, a MabThera-kezelés befejezése után legfeljebb néhány hónappal fordultak elő. ⁷ főként az előzetes szívbetegségekben szenvedő és/vagy cardiotoxikus kemoterápiával kezelt betegeknél volt megfigyelhető és leginkább az infúzióval kapcsolatos reakciókkal függött össze. ⁸ halálos kimenetelű esetek is előfordultak						

A következőket mellékhatásként jelentették a klinikai vizsgálatok során, de hasonló vagy kisebb incidenciával fordultak elő a MabThera karokon, mint a kontroll-karokon: haematotoxicitás, neutropeniás fertőzés, húgyúti fertőzés, érzékelési zavar, pyrexia.

Az infúzióval kapcsolatos mellékhatásokra gyanús jeleket és tüneteket a betegek több mint 50%-ánál jelentettek a klinikai vizsgálatokban, ezek főként az első infúziót követően, általában az első egy-két órán belül voltak észlelhetők. A főbb tünetek többek közt láz, hidegrázás és borzongás voltak. Az egyéb tünetek a kipirulás, angiooedema, bronchospasmus, hányás, hányinger, urticaria/bőrkiütés, fáradtság, fejfájás, torok irritáció, rhinitis, pruritus, fájdalom, tachycardia, hypertensio, hypotensio, dyspnoe, dyspepsia, asthenia és a tumor lízis szindróma tünetei voltak. Infúzióval kapcsolatos súlyos mellékhatások (így bronchospasmus, hypotensio) az esetek legfeljebb 12%-ában fordultak elő.

Ezekon kívül néhány esetben jelentettek még myocardialis infarctust, pitvarfibrillációt, tüdőoedemát és akut reverzibilis thrombocytopeniát. A korábban meglévő szívbetegségek, így az angina pectoris vagy pangásos szívelégtelenség vagy súlyos cardialis betegségek (szívelégtelenség, myocardialis infarctus, pitvarfibrilláció) rosszabbodását, tüdőoedemát, több szervre kiterjedő elégtelenséget, tumor lízis szindrómát, citokinfelszabadulási szindrómát, veseelégtelenséget, légzési elégtelenséget alacsonyabb vagy ismeretlen gyakorisággal jelentettek. A súlyos, infúzió beadásával összefüggő reakciók incidenciája jelentősen csökkent a következő infúziók során és a nyolcadik MabThera-t tartalmazó kezelési ciklusig 1% alá csökkent.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

A MabThera B-sejt-depléciót váltott ki a betegek kb. 70-80%-ánál, de csak kevés betegnél járt együtt a szérum-immunglobulinszint csökkenésével.

A randomizált vizsgálatok MabThera-t tartalmazó karjában magasabb incidenciával jelentettek lokális candida fertőzéseket, illetve herpes zostert. Súlyos fertőzéseket a MabThera monoterápiával kezelt betegek kb. 4%-ánál jelentettek. A legfeljebb 2 évig tartó MabThera fenntartó kezelés során a fertőzéseket, beleértve a 3. vagy 4. fokozatú fertőzéseket is, általánosságban nagyobb gyakorisággal figyelték meg az obszervációs csoporthoz képest. A két éves kezelési periódus alatt a fertőzések tekintetében kumulatív toxicitást nem jelentettek. MabThera-kezelés során ezen kívül más, súlyos, néhány esetben halálos kimenetelű új vagy kiújult vagy súlyosbodott vírusfertőzéseket is jelentettek. A betegek többsége a MabThera-t kemoterápiával kombinációban vagy egy hemopoetikus őssejttranszplantáció részeként kapta. Ezekre a súlyos vírusfertőzésekre példák a herpes vírusok (Cytomegalovírus, Varicella zoster és Herpes simplex vírus), a JC vírus (progresszív multifokális leukoencephalopathia [PML]), enterovírus (meningoencephalitis) és a hepatitis C-vírus által okozott

fertőzések (lásd 4.4 pont). Halálos kimenetelű PML-eseteket, amelyek a betegség progressziója és az ismételt kezelés után történtek, szintén jelentettek a klinikai vizsgálatokban. A hepatitis B reaktiválódásának eseteit is jelentették, melynek többsége olyan betegeknél fordult elő, akik a MabThera-t citotoxikus kemoterápiával kombinálva kapták. A relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő betegeknél a 3. és 4. fokozatú hepatitis B-fertőzés (reaktiválódás és új fertőzés) incidenciája 2% volt R-FC-csoportban, szemben az FC-csoport 0%-ával. A már korábban meglévő Kaposi-sarcoma progresszióját figyelték meg MabThera-val kezelt betegeknél. Ezek az esetek nem jóváhagyott indikációkban fordultak elő, és a betegek többsége HIV-fertőzött volt.

Hematológiai mellékhatások

A klinikai vizsgálatokban 4 hetes MabThera monoterápia során hematológiai eltérések csak kevés betegnél fordultak elő, és általában enyhék és reverzibilisek voltak. Súlyos (3-4. fokozatú) neutropenia a betegek 4,2%-ánál, súlyos anaemia a betegek 1,1%-ánál, és súlyos thrombocytopenia a betegek 1,7%-ánál fordult elő. A legfeljebb 2 évig tartó MabThera fenntartó kezelés során magasabb incidenciával jelentettek leukopeniát (5%, illetve 2%, 3-4. fokozat) és neutropeniát (10%, illetve 4%, 3-4. fokozat), mint az obszervációs csoportban. A thrombocytopenia incidenciája alacsony volt (< 1%, 3-4. fokozat) és a kezelési karok között nem volt különbség. A kezelési ciklus alatt a MabThera és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél végzett vizsgálatokban a 3-4. fokozatú leukopeniát (R-CHOP 88% szemben a CHOP 79%-kal, R-FC 23% szemben a FC 12%-kal) és neutropeniát (R-CVP 24% szemben a CVP 14%-kal, R-CHOP 97% szemben a CHOP 88%-kal, R-FC 30% szemben a FC 19%-kal korábban nem kezelt CLL-ben), pancytopenia (R-FC 3% szemben a FC 1%-kal korábban nem kezelt CLL-ben) általában magasabb incidenciával jelentették, mint a csak kemoterápiában részesülő betegeknél. Azonban a MabThera és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél észlelt magasabb neutropenia incidencia nem járt együtt a fertőzések és parazitafertőzések incidenciájának növekedésével a csak kemoterápiával kezelt betegekhez képest. Korábban nem kezelt és relapszusos/refrakter CLL vizsgálatokban megállapították, hogy az R-FC kezelésben részesült betegek legfeljebb 25%-ánál a neutropenia elhúzódott (meghatározása a neutrophilszám $1 \times 10^9/l$ alatt marad az utolsó dózist követő 24. és 42. nap között) vagy később alakult ki (meghatározása a neutrophilszám $1 \times 10^9/l$ alatt az utolsó dózist követő 42 napon túl olyan betegeknél, akiknél nem fordult elő elhúzódó neutropenia vagy akiknél 42 napnál hamarabb rendeződött) a MabThera és FC kombinációs kezelést követően. Az anaemia incidenciája tekintetében nem volt megfigyelhető különbség. Néhány esetben késői neutropeniát jelentettek, melyek az utolsó MabThera-infúzió alkalmazása után több mint négy héttel fordultak elő. A CLL első vonalbeli kezelésének vizsgálatában a Binet stádiumbeosztás szerinti „C” stádiumban lévő betegek az R-FC karon több nemkívánatos eseményt tapasztaltak, mint az FC karon (R-FC 83%, míg FC 71%). A relapszusos/refrakter CLL vizsgálatban 3. és 4. fokozatú thrombocytopeniát a betegek 11%-ánál jelentettek az R-FC-csoportban míg a betegek 9%-ánál az FC-csoportban.

A MabThera vizsgálatokban Waldenström-féle makroglobulinaemiában szenvedő betegeknél a szérum IgM-szintek átmeneti emelkedését figyelték meg a kezelés megkezdése után, ami hiperviszkozitással és ehhez kapcsolódó tünetekkel járhat együtt. Az átmeneti IgM-szint emelkedés általában 4 hónapon belül, legalább a kezelés megkezdése előtti értékre visszatért.

Cardiovascularis mellékhatások

A MabThera monoterápiával végzett klinikai vizsgálatokban cardiovascularis reakciók a betegek 18,8%-ánál fordultak elő, ezek között a leggyakrabban jelentett esetek a hypotensio és hypertensio volt. 3. vagy 4. fokozatú arrhythmia eseteket (beleértve a ventricularis és supraventricularis tachycardiát) és az infúzió alatt angina pectoris kialakulását jelentették. A fenntartó kezelés során a 3-4. fokozatú szívbetegségek incidenciája hasonlóan bizonyult a MabThera-val kezelt betegeknél és az obszervációs csoportban. Súlyos mellékhatásként jelentett cardialis események (beleértve a pitvarfibrillációt, myocardialis infarctust, balkamra-elégtelenséget, myocardialis ischaemiát) a MabThera-val kezelt betegek 3%-ánál, míg az obszervációs csoportban a betegek < 1%-ánál fordultak elő. A MabThera és kemoterápia kombinációját értékelő vizsgálatokban a 3. és 4. fokozatú szívritmuszavarok, főképpen a supraventricularis arrhythmia, mint a tachycardia és pitvarlebegés/fibrilláció incidenciája nagyobb volt az R-CHOP-csoportban (14 beteg, 6,9%), mint a CHOP-csoportban (3 beteg, 1,5%). Ezen arrhythmia mindegyike vagy a MabThera infúzióval összefüggésben alakult ki, vagy a kialakulásukra hajlamosító körülményekkel társult mint például láz,

fertőzés, akut myocardialis infarctus vagy már meglévő légúti vagy cardiovascularis betegség. Más 3. és 4. fokozatú cardialis esemény incidenciájában nem volt különbség az R-CHOP- és CHOP-csoportok között, beleértve a szívelégtelenséget, a myocardium betegséget és koszorúér-betegség manifesztációját is. A CLL kezelésének vizsgálatában a 3. vagy 4. fokozatú szívbetegségek teljes incidenciája alacsony volt mind az első vonalbeli vizsgálatban (R-FC 4%, míg FC 3%) és a relapszusos/refrakter vizsgálatban is (R-FC 4%, FC 4%).

Légzőrendszer

Interstitialis tüdőbetegség eseteket jelentettek, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Neurológiai betegségek

A kezelési periódus alatt (indukciós kezelési fázis, R-CHOP-kezelés, legfeljebb 8 cikluson át) négy, R-CHOP-kezelésben részesült, cardiovascularis kockázati tényezőkkel bíró betegnél (2%) alakult ki thromboemboliás cerebrovascularis esemény az első kezelési ciklusban. Az egyéb thromboemboliás történések incidenciájában nem volt különbség a két kezelési csoport között. Ezzel szemben három, a CHOP-csoportba tartozó betegnél (1,5%) fordult elő cerebrovascularis esemény, mindegyik a követési periódusban. A CLL első vonalbeli kezelésének vizsgálatában a 3. vagy 4. fokozatú idegrendszeri betegségek teljes incidenciája alacsony volt mind az első vonalbeli vizsgálatban (R-FC 4%, FC 4%) és a relapszusos/refrakter vizsgálatban is (R-FC 3%, FC 3%).

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)/reverzibilis posterior leukoencephalopathia (RPLS) eseteket jelentettek. Ennek jelei és tünetei lehetnek a látászavar, fejfájás, görcsrohamok és tudatzavar, hipertensióval vagy anélkül. A PRES/RPLS diagnózisának megerősítéséhez agyi képalkotó vizsgálatra van szükség. A jelentett eseteknél a PRES/RPLS ismert rizikófaktorai fennálltak, mint pl. az alapbetegség, hipertensio, immunszuppresszív kezelés és/vagy kemoterápia.

Gastrointestinalis betegségek

A non-Hodgkin-lymphoma kezelésére MabThera-t kapó betegeknél emésztőrendszeri perforációt figyeltek meg, mely néhány esetben halálos kimenetelű volt. Ezekben az esetekben a MabThera-t többnyire kemoterápiával együtt alkalmazták.

IgG-szintek

A MabThera fenntartó kezelést relapszusos/refrakter follicularis lymphomában értékelő klinikai vizsgálatokban az indukciós kezelés után a medián IgG-szintek a normálérték alsó határa alatt voltak (<7g/l), mind az obszervációs, mind a MabThera-csoportban. Az obszervációs csoportban a medián IgG-szint később a normálérték alsó határa fölé emelkedett, de állandó maradt a MabThera-kezelés alatt. A normálérték alsó határa alatti IgG-szinttel rendelkező betegek aránya 60% volt a MabThera-csoportban a 2 éves periódus folyamán, az obszervációs csoportban azonban csökkent (36% 2 év után).

Kisszámú spontán és irodalmi hypogammaglobulinaemiás esetet észleltek a MabThera-val kezelt gyermekeknél, melyek néhány esetben súlyosak voltak és hosszú távú immunglobulin szubsztitúciós terápia vált szükségessé. A hosszú távú B-sejt-depléciónak következményei gyermekek esetében nem ismertek.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon ritkán toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma) és Stevens–Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Beteg-szubpopulációk - MabThera monoterápia

Idősek (65 éves és annál idősebb betegek):

Az észlelt különböző fokú gyógyszer mellékhatások és a 3. és 4. fokozatú mellékhatások incidenciája időseknél és fiataloknál (65 évesnél fiatalabb) hasonló volt.

Nagy tumortömeggel járó betegségben szenvedők

Nagy tumortömeggel járó betegségben szenvedő betegeknél nagyobb incidenciával fordult elő 3. és 4. fokozatú mellékhatás, mint a nem nagy tumortömegű betegségben szenvedő betegeknél (25,6%

illetve 15,4%). Bármilyen fokozatú mellékhatás incidenciája a betegek e két csoportjában hasonló volt.

Ismételt kezelés

A további, ismételt MabThera-kezelések során mellékhatást észlelő betegek százalékos aránya hasonló volt az első kezelés során mellékhatást észlelt betegek százalékos arányához (bármilyen fokozatú és 3. és 4. fokozatú).

Beteg-szubpopulációk - MabThera kombinációs kezelés

Idősek (65 éves és annál idősebb betegek):

A 3. és 4. fokozatú vérképzőszervi és nyirokrendszeri mellékhatások incidenciája a korábban nem kezelt vagy relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő idős betegeknél magasabb volt, mint a fiatal (65 évesnél fiatalabb) betegeknél.

Tapasztalatok gyermek- és serdülőkorú DLBCL/BL/BAL/BLL-betegek esetében

A biztonságossági profil összefoglalása

Egy több központban végzett, nyílt elrendezésű, véletlen besorolásos vizsgálatban tanulmányozták a MabThera-val vagy anélkül adott Lymphome Malin B kemoterápia (LMB) alkalmazását korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20-pozitív gyermek- és serdülőkorú (6 hónapos vagy idősebb, de 18 évesnél fiatalabb korú) DLBCL/BL/BAL/BLL-betegeknél.

Összesen 309 gyermek- és serdülőkorú beteg kapott MabThera-t, és ők kerültek a biztonságossági elemzéshez kijelölt populációba. Az egyik vizsgálati karba randomizált betegek az LMB kemoterápiát MabThera-val együtt kapták, a másik vizsgálati kar betegei LMB-kezelésben részesültek; a MabThera-t 375 mg/testfelszín-m² dózisban alkalmazták, összesen hat iv. infúzióban (kettőt-kettőt a két indukciós kezelési ciklusban, egyet-egyet pedig a két LMB sémájú konszolidáló kezelési ciklusban).

A MabThera biztonságossági profilja korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20-pozitív, DLBCL/BL/BAL/BLL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú (6 hónapos vagy idősebb, de 18 évesnél fiatalabb korú) betegeknél típusát, jellegét és súlyosságát tekintve általában megegyezett az NHL-ben és CLL-ben szenvedő felnőtt betegek ismert biztonságossági profiljával. A MabThera kemoterápiához való hozzáadása az önállóan alkalmazott kemoterápiához képest néhány esemény, köztük a fertőzések (beleértve a szepszist) megnövekedett kockázatát eredményezte.

Tapasztalatok rheumatoid arthritisben

A biztonságossági profil összefoglalása

A MabThera rheumatoid arthritisben mutatott összesített biztonságossági profilja a klinikai vizsgálatokban részt vett betegek adatain és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokon alapul.

A MabThera biztonságossági profiljának összefoglalása súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél a következő bekezdésekben található. Klinikai vizsgálatokban több mint 3100 beteg kapott legalább egy kezelési ciklust, őket 6 hónaptól 5 évig tartó időszakon át követték. Körülbelül 2400 beteg kapott két vagy több kezelési ciklust, köztük több mint 1000 beteg kapott öt vagy több kezelési ciklust. A forgalomba hozatal után összegyűjtött biztonságossági adatok a MabThera klinikai vizsgálatok során tapasztalt mellékhatás-profilját tükrözik (lásd 4.4 pont).

A betegek 2×1000 mg MabThera-kezelést kaptak két hetes intervallummal, kiegészítésként a metotrexát terápiához (10–25 mg/hét). A MabThera infúziót 100 mg metilprednizolon intravénás infúziója után adták, a betegek 15 napig orális prednizon-kezelést is kaptak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások a 4. táblázatban vannak felsorolva. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A csak a forgalomba hozatalt követően azonosított mellékhatások és azok, amelyeknél a gyakoriságot nem lehetett megbecsülni, a „nem ismert” gyakoriság alatt kerülnek felsorolásra, lásd lábjegyzetben.

A leggyakoribb mellékhatások, melyeket a MabThera-kezelés váltott ki, az infúzióval kapcsolatos reakciók voltak. Az infúziós reakciók teljes incidenciája 23% volt a klinikai vizsgálatokban az első infúziónál, és ez a további infúziók során csökkent. A súlyos infúziós reakciók nem voltak gyakoriak (a betegek 0,5%-nál fordultak elő) és túlnyomórészt az első kezelési ciklus alatt léptek fel. A rheumatoid arthritises betegeknél MabThera-val végzett klinikai vizsgálatokban tapasztalt mellékhatásokon kívül a forgalomba hozatalt követően progresszív multifocalis leukoencephalopathiát (PML) (lásd 4.4 pont) és szérumbetegség-szerű reakciót is jelentettek.

4. táblázat A rheumatoid arthritisben szenvedő, MabThera-val kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások összefoglalása

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzések	bronchitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, hepatitis B reaktivációja	súlyos virális fertőzés ^{1, 2} , enterovírusos meningoencephalitis ²
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		neutropenia ³		késői neutropenia ⁴	szérumbetegség-szerű reakciók	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	⁵ infúzióval kapcsolatos reakciók (hypertensio, hányinger, kiütés, láz, pruritus, urticaria, torok irritáció, hőhullám, hypotensio, rhinitis, hidegrázás, tachycardia, fáradtság, oropharyngealis fájdalom, perifériás oedema, erythema)		⁵ infúzióval kapcsolatos reakciók (generalizált oedema, bronchospasmus, sípoló légzés, laryngeális oedema, angioneurotikus oedema, generalizált pruritus, anaphylaxia, anaphylaxiás reakció)			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók						
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hypercholesterin aemia				
Pszichiátriai kórképek		depresszió, szorongás				
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	paraesthesia, migrén, szédülés, ischias				

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				angina pectoris, pitvarfibrilláció, szívelégtelenség, myocardialis infarctus	pitvarlebegés	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		dyspepsia, hasmenés, gastrooesophagealis reflux, szájfekély, gyomortáji fájdalom				
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		alopecia			toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma), Stevens–Johnson-szindróma ⁷	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		arthralgia / izomfájdalom, osteoarthritis, bursitis				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	csökkent IgM-szintek ⁶	csökkent IgG-szintek ⁶				
¹ Lásd még alább a “Fertőzések” című szakaszt. ² a forgalomba hozatal utáni felügyelet során figyelték meg. ³ Gyakorisági kategória klinikai vizsgálatok részeként végzett rutin laboratóriumi vizsgálatok laboratóriumi értékeiből származik ⁴ Gyakorisági kategória a post-marketing adatokból származik. ⁵ A reakciók az infúzió beadása során vagy az infúzió beadása után 24 órán belül fordultak elő. Az infúzióval kapcsolatos reakciókat lásd az alábbiakban is. Az infúzióval kapcsolatos reakciók túlérzékenység és/vagy a hatásmechanizmus következményeként fordulhatnak elő ⁶ Magába foglalja a rutin laboratóriumi vizsgálatok részeként gyűjtött megfigyeléseket ⁷ Magába foglalja a halálos kimenetelű eseteket						

Ismételt kúrák

Az ismételt kúrára vonatkozó mellékhatásprofil hasonló az első kezelés során megfigyelthez. Az első MabThera-expozíció után kialakuló összes mellékhatás előfordulási gyakorisága az első 6 hónap alatt volt a legmagasabb, és azután csökkent. Ezek nagy részét az infúziós reakciók (leggyakrabban az első kezelési ciklus alatt), a rheumatoid arthritis kiújulása és a fertőzések tették ki, melyek mindegyike a kezelés első hat hónapjában fordult elő gyakrabban.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzió beadásával összefüggő reakciók

A MabThera alkalmazása során a klinikai vizsgálatokban előforduló leggyakoribb mellékhatások az infúziós reakciók (IRR, infusion-related reaction) voltak (lásd 4. táblázat). A 3189 MabThera-val kezelt beteg közül 1135 (36%) betegnél észleltek legalább egyszer IRR-t, a 3189 beteg közül 733-an (23%) az első kezelési ciklus első infúzióját követően tapasztaltak IRR-t. Az IRR-k előfordulása minden további infúzió során csökkent. A klinikai vizsgálatokban a betegek kevesebb mint 1%-ánál (17/3189) lépett fel súlyos IRR. A klinikai vizsgálatokban CTC (kemoterápia toxicitási kritérium) 4-es fokozatú IRR nem fordult elő, valamint IRR-rel összefüggő haláleset sem. A CTC 3-as fokozatú események, illetve a kezelés megszakításához vezető IRR-ek aránya az egymást követő kezelési ciklusok során csökkent, előfordulásuk a 3. ciklustól kezdve ritka volt. Az intravénás glükokortikoiddal végzett premedikáció jelentősen csökkentette az IRR-ek incidenciáját és súlyosságát (lásd 4.2 és 4.4 pont). A forgalomba hozatalt követően halálos kimenetelű, súlyos infúziós reakciókat jelentettek.

Egy klinikai vizsgálatban, amelyet a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknek a gyorsabb MabThera-infúzió biztonságosságának értékelésére terveztek, olyan közepesen súlyos, súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő betegek kaphattak 2 órás MabThera intravénás infúziót, akiknél az első vizsgált infúzió beadása közben vagy az infúziót követő 24 órán belül nem tapasztaltak súlyos, infúzió beadásával összefüggő reakciót. Azok a betegek kizárásra kerültek a vizsgálatból, akik kórelőzményében súlyos, infúzió beadásával összefüggő reakció szerepelt bármilyen rheumatoid arthritisre alkalmazott biológiai terápiával kapcsolatosan. Az infúzió beadásával összefüggő reakciók gyakorisága, típusa és súlyossága megegyező volt a korábban megfigyelttel. Súlyos, infúzió beadásával összefüggő reakciókat nem figyeltek meg.

Fertőzések

A klinikai vizsgálatok során MabThera-kezelésben részesült betegek között a jelentett fertőzések teljes előfordulási aránya kb. 94/100 betegév volt. A fertőzések túlnyomórészt enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak, és köztük nagyrészt felsőlégúti és húgyúti fertőzések fordultak elő. Azon fertőzések incidenciája, amelyek súlyosak voltak vagy i.v. antibiotikum-kezelést tettek szükségessé, 4/100 betegév volt. A súlyos fertőzések aránya nem nőtt szignifikáns mértékben az ismételt MabThera-ciklusok során. A klinikai vizsgálatokban az alsó légúti fertőzéseket (beleértve a pneumóniát) hasonló incidenciával jelentették a MabThera-karoknál, mint a kontroll-karoknál.

A forgalombahozatalt követően súlyos vírusfertőzésekről számoltak be rituximabbal kezelt RA-s betegeknek.

Halálos kimenetelű progresszív multifokális leukoencephalopathia eseteket jelentettek a MabThera autoimmun betegségek kezelésére történő alkalmazását követően. Ezek között volt rheumatoid arthritis és más, az alkalmazási előírásban javallatként nem jóváhagyott („off-label”) autoimmun betegségek, így szisztémás lupus erythematosus (SLE) és vasculitis.

Az olyan, non-Hodgkin-lymphomában szenvedő betegeknek, akik a MabThera-t citotoxikus kemoterápiával kombinálva kapták, a hepatitis B reaktiválódásának eseteit jelentették (lásd non-Hodgkin-lymphoma). A hepatitis B-fertőzés reaktiválódását nagyon ritkán rheumatoid arthritisben szenvedő, MabThera-val kezelt betegeknek is jelentették (lásd 4.4 pont).

Cardiovascularis mellékhatások

Súlyos cardialis mellékhatások előfordulási aránya 1,3/100 betegév volt a MabThera-val kezelt betegeknek, míg a placebóval kezelt betegeknek ez 1,3/100 betegév volt. Az ismételt ciklusok során nem nőtt azon betegek aránya, akiknél cardialis mellékhatást (összes vagy súlyos) tapasztaltak.

Neurológiai események

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)/reverzibilis posterior leukoencephalopathia (RPLS) eseteket jelentettek. Az általa okozott panaszok és tünetek lehetnek a látászavar, fejfájás, görcsrohamok és tudatzavar, hipertensióval vagy anélkül. A PRES/RPLS diagnózisának megerősítéséhez agyi képalkotó vizsgálatra van szükség. A jelentett esetekben a PRES/RPLS ismert rizikófaktorai fennálltak, mint pl. az alapbetegség, hipertensio, immunszuppresszív kezelés és/vagy kemoterápia.

Neutropenia

MabThera-kezeléssel összefüggő neutropenia eseteket figyeltek meg, melyek többsége átmeneti és enyhe vagy közepes súlyosságú volt. A neutropenia a MabThera beadását követően hónapokkal később is előfordulhat (lásd 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatok placebokontrollos szakaszaiban a MabThera-val kezelt betegek 0,94%-ánál (13/1382) és a placebo csoportban lévő betegek 0,27%-ánál (2/731) alakult ki súlyos neutropenia.

Neutropeniás eseményeket, köztük súlyos késői megjelenésű és tartós neutropeniát, ritkán jelentettek a forgalomba hozatalt követően, melyek néhány esetben halálos kimenetelű fertőzésekkel jártak együtt.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon ritkán toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma) és Stevens–Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Laboratóriumi eltérések

Hypogammaglobulinaemiát (az IgG vagy az IgM szintje a normálérték alsó határa alatt) megfigyeltek a MabThera-val kezelt RA-s betegeknél. Az összes fertőzés vagy a súlyos fertőzések aránya nem növekedett az alacsony IgG vagy IgM szint kialakulása után (lásd 4.4 pont).

Kisszámú spontán és irodalmi hypogammaglobulinaemiás esetet észleltek a MabThera-val kezelt gyermekeknél, melyek néhány esetben súlyosak voltak és hosszú távú immunglobulin szubsztitúciós terápia vált szükségessé. A hosszú távú B-sejt-depléciónak következményei gyermekek esetében nem ismertek.

Polyangiitis granulomatosában (GPA) és mikroszkópos polyangiitisben (MPA) szerzett tapasztalatok

A MabThera felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkori GPA/MPA-ban szenvedő betegeknél mutatott összesített biztonságossági profilja 3 klinikai vizsgálat betegeinek adatain és a forgalomba hozatal követően szerzett tapasztalatokon alapul.

A remisszió indukciója felnőtteknél (GPA/MPA 1. vizsgálat)

A GPA/MPA 1. vizsgálatban 99 felnőtt beteg részesült MabThera- (375 mg/m² hetente egyszer, négy héten át) és glükokortikoid-kezelésben a GPA és az MPA remissziójának indukálása céljából (lásd 5.1 pont).

Az 5. táblázatban felsorolt összes „gyakori” és „nagyon gyakori” gyakoriságú mellékhatás a GPA/MPA 1. vizsgálatban MabThera-val kezelt csoportban jelentkező nemkívánatos esemény volt, amelyek előfordulási gyakorisága $\geq 5\%$ volt és a gyakoriságuk nagyobb volt a MabThera-csoportban, mint a komparátor csoportban.

A csak a forgalomba hozatal követően azonosított mellékhatások és azok, amelyeknél a gyakoriságot nem lehetett megbecsülni, a „nem ismert” gyakoriság alatt kerülnek felsorolásra, lásd lábjegyzetben.

5. táblázat A GPA/MPA 1. vizsgálatban MabThera-val kezelt betegeknél 6 hónapnál $\geq 5\%$ gyakorisággal (Rituximab n = 99), és a komparátor csoporténál nagyobb gyakorisággal vagy a forgalombahozatal utáni felügyelet során előforduló mellékhatások

MedDRA szervrendszeri osztály	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		Húgyúti fertőzés, bronchitis, herpes zoster, nasopharyngitis	Súlyos virális fertőzés ^{1, 2} , enterovírusos meningoencephalitis ¹
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Thrombocytopenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Citokinfelszabadulási szindróma	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Hyperkalaemia	
Pszichiátriai kórképek	Insomnia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés, remegés		
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia	Kipirulás	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés, dyspnoe, orrvérzés	Orrdugulás	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Diarrhoea	Dyspepsia, székrekedés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Akne	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Izomgörcsök, arthralgia, hátfájdalom	Izomgyengeség, musculoskeletalis fájdalom, végtagfájdalom	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Perifériás ödéma		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Csökkent haemoglobin	
¹ A forgalomba hozatal utáni felügyelet során figyelték meg.			
² Lásd még alább a "Fertőzések" című szakaszt.			

Fenntartó kezelés felnőtteknél (GPA/MPA 2. vizsgálat)

A GPA/MPA 2. vizsgálat során összesen 57 súlyos, aktív GPA-ban és MPA-ban szenvedő felnőtt beteget kezeltek MabThera-val a remisszió fenntartása érdekében (lásd 5.1 pont).

6. táblázat A GPA/MPA 2. vizsgálatban a MabThera-t kapó felnőtt betegek $\geq 5\%$ -ánál (Rituximab n=57) és a komparátorcsoporthoz képest nagyobb gyakorisággal előforduló, illetve a forgalombahozatal utáni felügyelet során előforduló mellékhatások

MedDRA szervrendszeri osztály	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Bronchitis	Rhinitis	Súlyos virális fertőzés ^{1, 2} , enterovírusos meningoencephalitis ¹
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Dyspnoea	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasmenés	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Láz, influenzaszerű betegség, perifériás ödéma	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzió beadásával összefüggő reakciók ³		

¹ A forgalomba hozatal utáni felügyelet során figyelték meg.
² Lásd még alább a "Fertőzések" című szakaszt.
³ Az infúzió beadásával összefüggő reakciók részletei a "Kiválasztott mellékhatások leírása" című szakaszban találhatóak.

A teljes biztonságossági profil összhangban volt a MabThera-nak a GPA-t és az MPA-t is magába foglaló engedélyezett autoimmun indikációkban jól megalapozott biztonságossági profiljával. Összességében a MabThera-karon lévő betegek 4%-a tapasztalt olyan mellékhatásokat, melyek a kezelés leállításához vezettek. A MabThera-karon a legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes intenzitású volt. A MabThera-karon egyetlen betegnél sem fordult elő halálos kimenetelű mellékhatás.

A leggyakrabban jelentett, ADR-nek tekinthető események az infúzió beadásával összefüggő reakciók és a fertőzések voltak.

Hosszú távú utánkövetés (GPA/MPA 3. vizsgálat)

Egy hosszú távú obszervációs biztonságossági vizsgálatban 97 GPA/MPA -ban szenvedő beteg kapott MabThera-kezelést (átlagosan 8 [1–28] infúziót) legfeljebb 4 évig, az orvos általános gyakorlatának és megítélésének megfelelően. Az általános biztonságossági profil összhangban volt a MabThera RA, GPA és MPA esetén megfigyelt, jól megalapozott biztonságossági profiljával, és új mellékhatásokat nem jelentettek.

Gyermekek és serdülők

Egy nyílt elrendezésű, egykarú vizsgálatot végeztek 25, súlyos, aktív GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermek és serdülő részvételével. A teljes vizsgálati időszak egy 6 hónapig tartó remisszióindukciós fázisból és az azt követő legalább 18 hónapos utánkövetésből állt, összesen legfeljebb 4,5 évig. A követési fázis során a MabThera alkalmazásáról a vizsgálóorvos döntött (a 25-ből 17 beteg kapott kiegészítő MabThera-kezelést). Az egyéb immunszuppresszív terápiával végzett egyidejű kezelés engedélyezett volt (lásd 5.1 pont).

Nemkívánatos eseményeknek azokat a nemkívánatos hatásokat tekintették, melyek incidenciája $\geq 10\%$ volt. Ezek a következők voltak: fertőzések (17 beteg [68%] a remisszióindukciós fázisban; 23 beteg [92%] a teljes vizsgálati időszakban), IRR-ek (15 beteg [60%] a remisszióindukciós fázisban; 17 beteg [68%] a teljes vizsgálati időszakban) és hányinger (4 beteg [16%] a remisszióindukciós fázisban; 5 beteg [20%] a teljes vizsgálati időszakban).

A teljes vizsgálati időszakban a MabThera biztonságossági profilja megegyezett azzal, amelyről a remisszióindukciós fázisban számoltak be.

A MabThera biztonságossági profilja GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél – típusát, jellegét és súlyosságát tekintve – megegyezett a felnőtt betegeknek a jóváhagyott atómmun indikációkban ismert biztonságossági profillal, beleértve a GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő felnőtt betegeket.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzió beadásával összefüggő reakciók

A GPA/MPA 1. vizsgálatban (felnőtteken végzett remisszióindukciót vizsgáló klinikai vizsgálat) infúzióval összefüggő reakcióknak (IRR) tekintettek minden olyan nemkívánatos eseményt, amely az infúzió beadását követően 24 órán belül jelentkezett, és amelyet a vizsgálatok a biztonsági populációban infúzió beadásával összefüggő reakciónak tartottak. A MabThera-val kezelt 99 beteg közül 12 betegnél (12%) fordult elő legalább egy IRR. Az összes infúzió beadásával összefüggő reakció CTC szerinti 1-es vagy 2-es fokozatú volt. A leggyakoribb infúzió beadásával összefüggő reakciók a következők voltak: citokin-felszabadulási szindróma, kipirulás, torok irritáció és remegés. A MabThera adagolása intravénás glükokortikoidokkal kombinációban történt, amely csökkentheti ezen események kialakulásának gyakoriságát és súlyosságát.

A GPA/MPA 2. vizsgálatban (felnőtteken, fenntartó terápiával végzett klinikai vizsgálat) a MabThera-karon 7/57 (12%) beteg tapasztalt legalább egy infúzióval kapcsolatos reakciót. Az IRR-tünetek előfordulási gyakorisága az első infúzió alatt vagy azt követően (9%) volt a legmagasabb, és a további infúziókkal csökkent ($< 4\%$). Az összes IRR-tünet enyhe vagy mérsékelt volt, és ezek többségét a „Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek”, valamint „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszer kategóriákban jelentették.

A GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermekek és serdülők körében végzett klinikai vizsgálatban jelentett IRR-eket túlnyomórészt az első infúzió beadásakor észlelték (8 beteg [32%]), majd az újabb MabThera-infúziók beadásakor csökkentek (20% a második infúzióval, 12% a harmadik infúzióval és 8% a negyedik infúzióval). A remisszióindukciós fázisban leggyakrabban jelentett IRR-tünetek a következők voltak: fejfájás, kiütés, orrfolyás és láz (8% mindegyik tünet esetében). Az IRR-ek észlelt tünetei hasonlóak voltak a MabThera-val kezelt, GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő felnőtt betegeknek megfigyeltekhez. Az IRR-ek többsége 1. és 2. fokozatú volt, két nem súlyos 3. fokozatú IRR fordult elő, 4. és 5. fokozatú IRR-ekről pedig nem számoltak be. Egy súlyos, 2. fokozatú IRR-ről (generalizált ödéma, ami kezelés hatására rendeződött) számoltak be egy betegnél (lásd 4.4 pont).

Fertőzések

A GPA/MPA 1. vizsgálatban, a fertőzések teljes előfordulási aránya kb. 237/100 betegév volt (95%-os CI: 197–285) a 6 hónapos elsődleges végpontnál. A fertőzések túlnyomórészt enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak, és köztük nagyrészt felsőlégúti, herpes zoster és húgyúti fertőzések fordultak elő. A súlyos fertőzések incidenciája megközelítőleg 25/100 betegév volt. A MabThera-csoportban a leggyakrabban jelentett súlyos fertőzés a pneumonia volt, 4%-os gyakorisággal.

A GPA/MPA 2. vizsgálatban a MabThera-karon 30/57 (53%) beteg tapasztalt fertőzést. Az összes súlyossági fokozatú fertőzés előfordulási gyakorisága hasonló volt az egyes karok esetében. A fertőzések túlnyomórészt enyhék vagy mérsékelték voltak. A MabThera-karon előforduló leggyakoribb fertőzések a felső légúti fertőzések, a gastroenteritis, a húgyúti fertőzések és a herpes

zoster voltak. A súlyos fertőzések előfordulási gyakorisága mindkét karon hasonló volt (kb. 12%). A MabThera-csoportban a leggyakrabban súlyos mellékhatásként jelentett fertőzés az enyhe vagy mérsékelt bronchitis volt.

A klinikai vizsgálatban a súlyos, aktív GPA-ban és MPA-ban szenvedő gyermekek és serdülők körében jelentett fertőzések 91%-a nem volt súlyos és 90%-a enyhe vagy közepesen súlyos volt.

A leggyakoribb fertőzések a teljes fázisban a következők voltak: felső légúti fertőzések (upper respiratory tract infection, URTI) (48%), influenza (24%), kötőhártya-gyulladás (20%), nasopharyngitis (20%), alsó légúti fertőzések (16%), sinusitis (16%), vírusos URTI-k (16%), fülfertőzés (12%), gastroenteritis (12%), pharyngitis (12%), húgyúti fertőzés (12%). Súlyos fertőzésekről 7 betegnél (28%) számoltak be, és ezek a következők voltak: influenza (2 beteg [8%]) és alsó légúti fertőzés (2 beteg [8%]) mint leggyakrabban jelentett események.

A forgalombahozatalt követően súlyos vírusfertőzésekről számoltak be rituximabbal kezelt GPA/MPA-s betegeknek.

Rosszindulatú elváltozások

A GPA/MPA 1. vizsgálatban a GPA-ban és MPA-ban szenvedő, MabThera-val kezelt betegek körében a rosszindulatú elváltozások gyakorisága a vizsgálat általános lezárásának időpontjában (amikor az utolsó betegnél is lezárult az utánkövetési időszak), 100 betegévenként 2.00 volt. A standardizált előfordulási arányok alapján a rosszindulatú elváltozások előfordulási gyakorisága hasonló ahhoz, mint ahogyan azt korábban az ANCA-asszociált vasculitisben szenvedő betegeknek jelentették.

A gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatban az 54 hónapig terjedő követési időszak során nem számoltak be malignitásokról.

Cardiovascularis mellékhatások

A GPA/MPA 1. vizsgálatban a cardiovascularis események előfordulási aránya kb. 237/100 betegév volt (95%-os CI: 149–470) a 6 hónapos elsődleges végpontnál. A súlyos cardialis események előfordulása 100 betegévenként 2,1 volt (95%-os CI: 3–15). A leggyakrabban jelentett események a tachycardia (4%) és a pitvarfibrilláció (3%) voltak (lásd 4.4 pont).

Neurológiai események

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)/reverzibilis posterior leukoencephalopathia (RPLS) eseteket jelentettek. Az általa okozott panaszok és tünetek lehetnek a látászavar, fejfájás, görcsrohamok és tudatzavar, hipertensióval vagy anélkül. A PRES/RPLS diagnózisának megerősítéséhez agyi képalkotó vizsgálatra van szükség. A jelentett eseteknél a PRES/RPLS ismert rizikófaktorai fennálltak, mint pl. az alapbetegség, hipertensio, immunszuppresszív kezelés és/vagy kemoterápia.

Hepatitis-B-reaktiváció

A forgalomba hozatal utáni vizsgálatokban MabThera-val kezelt polyangiitis granulomatsában és mikroszkópos polyangiitisben szenvedő betegek körében kisszámú hepatitis B reaktivációs esetet jelentettek, amelyből néhány halálos kimenetelű volt.

Hypogammaglobulinaemia

A MabThera-val kezelt, GPA-ban és MPA-ban szenvedő felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegek körében hypogammaglobulinaemiát (az IgA, IgG vagy IgM alacsonyabb, mint a normálérték alsó határa) figyeltek meg.

A GPA/MPA 1. vizsgálatban a 6. hónapban a MabThera-csoportban a vizsgálat megkezdésekor normál immunglobulin szintekkel rendelkező betegek sorrendben 27%, 58% és 51%-ánál alacsony IgA-, IgG- és IgM-szinteket figyeltek meg, összehasonlítva a ciklofoszfamiddal kezelt csoport betegeivel, ahol ez az arány 25%, 50% és 46% volt. Az összes fertőzés és a súlyos fertőzések aránya nem növekedett az alacsony IgA-, IgG- vagy IgM-szintek kialakulása után.

A GPA/MPA 2. vizsgálatban nem figyeltek meg klinikailag jelentős eltérést a két kezelési kar között, vagy az összimunglobulin-, az IgG-, az IgM- vagy az IgA-szintek csökkenését a teljes vizsgálat során.

A gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatban a teljes vizsgálati időszakban 25-ből 3 betegnél (12%) igazolódott hypogammaglobulinaemia, 18 betegnek (72%) volt tartósan alacsony az IgG-szintje (definíció szerint: az IgG szintje legalább 4 hónapig a normál tartomány alsó határértéke alatt marad) (közülük 15 betegnél az IgM szintje is tartósan alacsony volt). Három beteg kapott intravénás immunglobulin (IV-IG) kezelést. A korlátozott adatok alapján nem lehet határozott következtetést levonni arra vonatkozóan, hogy a tartósan alacsony IgG- és IgM szint a súlyos fertőzés megnövekedett kockázatához vezetett-e ezeknél a betegeknél. A hosszú távú B-sejt-csökkenés következményei gyermekek és serdülők körében nem ismertek.

Neutropenia

A GPA/MPA 1. vizsgálatban a MabThera-csoportban (egy ciklus) lévő betegek 24%-ánál, míg a ciklofoszfamiddal kezelt betegek 23%-ánál alakult ki CTC szerinti 3. vagy annál magasabb fokozatú neutropenia. A MabThera-val kezelt betegnél a neutropenia nem járt a súlyos fertőzések gyakoriságának növekedésével.

A GPA/MPA 2. vizsgálatban a MabThera-kezelésben részesülő betegek esetében az összes fokozatú neutropenia előfordulása 0%, míg az azatioprinnel kezelt betegek esetében 5% volt.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon ritkán toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma) és Stevens—Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Pemphigus vulgarisban (PV) szerzett tapasztalatok

A MabThera pemphigus vulgarisban mutatott összesített biztonságossági profilja 2 klinikai vizsgálat betegeinek adatain és a forgalomba hozatalt követő felügyelet keretében szerzett tapasztalatokon alapul.

A biztonságossági profil összefoglalása a PV 1. vizsgálatban (ML22196) és a PV 2. vizsgálatban (WA29330)

Pemphigus vulgarisban szenvedő betegeknél a rövid távú, alacsony dóziszú glükokortikoidokkal kombinációban alkalmazott MabThera-kezelés biztonságossági profilját egy pemphigusban szenvedő betegekkel végzett III. fázisú, randomizált, kontrollós, multicentrikus, nyílt vizsgálatban tanulmányozták, melyen belül a MabThera-csoportba 38, pemphigus vulgarisban (PV) szenvedő beteget randomizáltak. (PV 1. vizsgálat) A MabThera-csoportba randomizált betegek egy kezdő, 1000 mg-os dózist kaptak intravénásan az 1. vizsgálati napon, és egy második, 1000 mg-os dózist intravénásan a 15. vizsgálati napon. 500 mg-os fenntartó dózist adtak be intravénásan a 12. és a 18. hónapban. Relapszus esetén a betegek 1000 mg-os dózist kaphattak intravénásan (lásd 5.1 pont).

A PV 2. vizsgálatban, ami egy randomizált, kettősvak, maszkírozott, aktív komparátoros, multicentrikus vizsgálat, a MabThera hatásosságát és biztonságosságát értékelték a mikofenolát-mofetillel (MMF) összehasonlítva, orális kortikoszteroidot igénylő közepes és súlyos PV-ben szenvedő betegeknél, 67 PV-ben szenvedő beteg kapott MabThera-kezelést (kezdeti 1000 mg-ot intravénásan a vizsgálat első napján és egy második 1000 mg-ot intravénásan a vizsgálat 15. napján, majd ezt megismételve a 24. és 26. héten) legfeljebb 52 héten át. (Lásd 5.1-es pont)

A MabThera biztonságossági profilja PV-ben megegyezett az egyéb, már jóváhagyott autoimmun indikációkban felállított biztonságossági profillal.

A PV 1. és 2. vizsgálatban vagy a forgalomba hozatalt követő felügyelet során tapasztalt mellékhatások táblázatos felsorolása

A PV 1. és 2. vizsgálatból származó „gyakori” és „nagyon gyakori” gyakoriságú mellékhatásokat a 7. táblázat mutatja be. A PV 1. vizsgálatban a mellékhatások meghatározás szerint olyan nemkívánatos események voltak, melyek előfordulási gyakorisága a MabThera-val kezelt, PV-ben szenvedő betegek körében $\geq 5\%$ volt, a MabThera-val kezelt csoport és a standard dózisu prednizzonnal kezelt csoport között az incidenciában $\geq 2\%$ -os abszolút eltéréssel a 24. hónapig. Mellékhatás miatt egyetlen beteget sem vontak ki az 1. PV vizsgálatból. A PV 2. vizsgálatban a mellékhatások meghatározás szerint olyan nemkívánatos események voltak, melyek a MabThera-karon a betegek $\geq 5\%$ -ánál fordultak elő, és a MabThera-kezeléshez kapcsolódónak értékelték őket.

A csak a forgalomba hozatalt követően azonosított mellékhatások és azok, amelyeknél a gyakoriságot nem lehetett megbecsülni, a „nem ismert” gyakoriság alatt kerülnek felsorolásra, lásd lábjegyzetben.

7. táblázat Mellékhatások a MabThera-val kezelt pemphigus vulgarisban szenvedő betegeknél a PV 1. vizsgálatban (24. hónapig) és PV 2. vizsgálatban (52. hétig), vagy a forgalomba hozatal utáni felügyelet során

MedDRA szervrendszeri osztály	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	felső légúti fertőzések	herpeszvírus-fertőzés herpes zoster oralis herpes conjunctivitis nasopharyngitis oralis candidiasis húgyúti fertőzés	Súlyos virális fertőzés ^{1, 2} Enterovírusos meningoencephalitis ¹
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		bőrpapilloma	
Pszichiátriai kórképek	perzisztáló depressziós zavar	major depresszió ingerlékenység	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	szédülés	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		tachycardia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		gyomortáji fájdalom	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	alopecia	pruritus urticaria a bőr rendellenessége	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		musculoskeletalis fájdalom arthralgia hátfájás	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		fáradtság gyengeség láz	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzióval összefüggő reakciók ³		

¹ A forgalomba hozatal utáni felügyelet során figyelték meg.

² Lásd még alább a „Fertőzések” című szakaszt.

³ A PV 1. vizsgálatban az infúzióval kapcsolatos reakciók közé az egyes infúziók beadása után, a soron következő ellenőrző vizsgálaton összegyűjtött tünetek, valamint az infúzió napján vagy egy nappal az infúzió beadását követően fellépő mellékhatások tartoztak. A leggyakoribb infúziós reakciós tünetek/preferált nomenklatura szerint a PV 1. vizsgálatban a fejfájás, a hidegrázás, a magas vérnyomás, az émelygés, az asthenia és a fájdalom voltak.

A leggyakoribb infúziós reakciós tünetek/preferált nomenklatura szerint a PV 2. vizsgálatban a dyspnoe, erythema, hiperhidrózis, kipirulás/hőhullám, hipotenzió/alacsony vérnyomás és kiütés/viszkető kiütés voltak.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzióval kapcsolatos reakciók

A PV 1. vizsgálatban az infúzióval kapcsolatos reakciók gyakoriak voltak (58%). Csaknem valamennyi infúzióval kapcsolatos reakció enyhe vagy közepesen súlyos volt. Az infúzióval kapcsolatos reakciót tapasztaló betegek aránya 29% (11 beteg), 40% (15 beteg), 13% (5 beteg), és 10% (4 beteg) volt az első, második, harmadik és negyedik infúziót követően. Infúzióval kapcsolatos reakció miatt egyetlen betegnél sem kellett abbahagyni a kezelést. Az infúzióval kapcsolatos reakciók tünetei típusuk és súlyosságuk tekintetében hasonlóak voltak az RA-ban valamint a GPA/MPA-ban szenvedő betegeknek tapasztaltakhoz.

A PV 2. vizsgálatban az infúzióval kapcsolatos reakciók (IRR) elsősorban az első infúzió alkalmazásakor jelentkeztek, és az IRR-ek gyakorisága csökkent a további infúziók során: a betegek 17,9%, 4,5%, 3% és 3%-a tapasztalt IRR-t az első, második, harmadik és a negyedik infúzió alkalmazásakor. 15 beteg közül 11 tapasztalt legalább egy IRR-t, ezek kategóriája 1-es vagy 2-es volt. 15 beteg közül 4-nél jelentettek ≥ 3 -as kategóriájú IRR-t és ez a MabThera-kezelés leállításához vezetett; a 4 betegből 3 tapasztalt súlyos, (életet veszélyeztető) IRR-t. Súlyos IRR-ek az első (2 beteg) vagy második (1 beteg) infúzió alkalmazásakor léptek fel, és tüneti kezeléssel kezelhetőek voltak.

Fertőzések

A PV 1. vizsgálatban a MabThera-csoportban 14 betegnél (37%) tapasztaltak kezeléssel összefüggő fertőzést, míg a standard dózisú prednizon-csoportban ez 15 beteg (42%) volt. A leggyakoribb fertőzések a MabThera-csoportban a herpes simplex és herpes zoster fertőzések, a bronchitis, a húgyúti fertőzés, a gombás fertőzés és a conjunctivitis voltak. A MabThera-csoportban 3 betegnél (8%) összesen 5, súlyos fertőzést tapasztaltak (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, fertőzőes thrombosis, discitis intervertebralis, tüdőfertőzés, *Staphylococcus* okozta sepsis), a standard dózisú prednizon-csoportban pedig 1 betegnél (3%) tapasztaltak súlyos fertőzést (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia).

A PV 2. vizsgálatban a MabThera-karon 42 beteg (62,7%) tapasztalt fertőzéseket. A leggyakoribb fertőzések a MabThera-csoportban a felső légúti fertőzés, nasopharyngitis, szájjüregi candidiasis és húgyúti fertőzés voltak. A MabThera-karon 6 beteg (9%) tapasztalt súlyos fertőzéseket.

A forgalombahozatalt követően súlyos vírusfertőzésekről számoltak be rituximabbal kezelt PV-s betegeknek.

Laboratóriumi eltérések

A PV 2. vizsgálatban a MabThera-karon átmenetileg csökkent a limfocitaszám a perifériás T-sejt-állomány csökkenése révén, hasonlóan a foszforszint átmeneti csökkenéséhez, melyet nagyon gyakran figyeltek meg az infúzió után. Úgy ítélték meg, hogy ezeket az intravénás metilprednizolon-premedikáció indukálta.

A PV 2. vizsgálatban gyakran figyeltek meg alacsony IgG-szintet, valamint nagyon gyakran alacsony IgM-szintet, azonban nem volt bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az alacsony IgG- vagy IgM-szint beállta után megnövekedett volna a súlyos fertőzések kockázata.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A jóváhagyott intravénás MabThera-dózisnál nagyobb dózisok alkalmazásával kapcsolatban csak kevés humán klinikai vizsgálati adat áll rendelkezésre. Embereknél ezidáig a legnagyobb vizsgált intravénás MabThera-dózis 5000 mg (2250 mg/testfelszín-m²) volt, egy CLL-ben szenvedő betegeknél végzett dóziseszkalációs vizsgálatban. Nem azonosítottak további biztonságossági szignált.

Túladagolás esetén azonnal le kell állítani az infúziót, és a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani.

A forgalomba hozatalt követően öt esetben jelentettek MabThera túladagolást. Három esetben nem volt jelentett nemkívánatos esemény. A két, jelentett nemkívánatos esemény az influenzaszerű tünetek 1,8 g rituximab-dózis esetén és a halálos kimenetelű légzési elégtelenség volt 2 g rituximab-dózis esetén.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek és antitest-gyógyszer-konjugátumok, ATC-kód: L01FA01

Hatásmechanizmus

A rituximab specifikusan kötődik a CD20 transzmembrán-antigénhez, mely egy nem-glikozilált foszfoprotein, és mely a pre-B és az érett B lymphocytaikon lokalizálódik. Az antigén az összes B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma >95%-ában expresszálódik.

A CD20 megtalálható mind a normális, mind a malignus B-sejteken, de nem található a hematopoietikus őssejteken, pro-B-sejteken, normális plazmasejteken vagy más normális szövetben. Ez az antigén az antitest kötődésekor nem kerül a sejtek belsejébe, és nem válik le a sejtfelszínről. A CD20 nem kering a plazmában mint szabad antigén és így nem vesz részt a plazmában keringő antitesthez való kötődésben.

A rituximab Fab doménje kötődik a B lymphocytaikon lévő CD20 antigénhez és az Fc domén fokozni képes az immun effektor funkciókat a B-sejt lízis mediálása céljából. Az effektor által mediált sejt lízis lehetséges mechanizmusai a komplement-függő citotoxicitás (CDC), ami a C1q kötés eredménye és az antitest-függő celluláris toxicitás (ADCC), melyet egy vagy több Fc γ receptor közvetít a granulocyta, macrophagok és NK-sejtek felszínén. A B lymphocyta felületén lévő CD20 antigénhez kötődő rituximab apoptózis révén szintén sejthalált indukál.

Farmakodinámiás hatások

A perifériás B-sejtszám a normális alá csökkent az első MabThera-dózis beadása után. Hematológiai malignus betegségekben szenvedő betegeken a B-sejtszám normalizálódása a kezelés után 6 hónapon belül megkezdődött, és általában a terápia befejezése után 12 hónapon belül a normál szintre tért vissza, bár ez néhány betegnél tovább tarthat (legfeljebb 23 hónapos medián normalizálódási idő az indukciós kezelés után). Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken azonnali B-sejtdepléciót figyeltek meg a perifériás vérben, a két, 14 napos intervallummal adott, 1000 mg-os MabThera dózist követően. A perifériás B-sejtszám a 24. héttől kezdett emelkedni és a periféria újbóli benépesítése bizonyíthatóan a 40. héten volt megfigyelhető a betegek többségénél, attól függetlenül, hogy a MabThera-t monoterápiában vagy metotrexáttal kombinálva kapták. A betegek kis részénél elhúzódó perifériás B-sejtdepléció alakult ki, amely fennállt az utolsó MabThera-kezelés után két vagy több éven át. GPA-ban és MPA-ban szenvedő betegeknél két, heti 375 mg/m²-es dózis rituximab infúzió után a perifériás B-sejtek száma <10 sejt/ μ l-es értékre csökkent, és a legtöbb betegnél ezen az értéken maradt a 6 hónapos időpontig. A betegek többsége (81%) a 12. hónapra a B-sejtek számának visszatérését mutatta, >10 sejt/ μ l értékkel, ami a 18. hónapra tovább növekedett, 87%-ra.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Klinikai hatásosság és biztonságosság non-Hodgkin-lymphomában és chronicus lymphocytás leukaemiában

Follicularis lymphoma

Monoterápia

Első kezelés, hetente egyszer, 4 hétig

A pivotál vizsgálatban 166 relapszusba került vagy kemorezisztens, alacsony malignitású vagy follicularis B-sejtes NHL-ben szenvedő beteg kapott 375 mg/m² dózisban MabThera intravénás infúziót, hetente egyszer 4 egymást követő hétig. A teljes válaszarány (ORR, overall response rate) a beválasztás szerinti (ITT, intent-to-treat) populációban 48% volt (95%-os CI: 41–56%), ebből a teljes válasz (CR, complete response) 6% és a részleges válasz (PR, partial response) 42% volt. A várható progresszióig eltelt medián idő (TTP, time to progression) a reagáló betegeken 13,0 hónap volt. Egy alcsoport analízisben az ORR magasabb volt az IWF (International Working Formulation) B, C és D szövettani szubtípusú betegeken, mint az IWF A szubtípusú betegeken (58% vs. 12%), és magasabb volt azokon a betegeken, akik legnagyobb léziója <5 cm vs. >7 cm, a legnagyobb átmérőt tekintve (53% vs. 38%) és nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknek kemoszensitív relapszusa volt szemben a kemorezisztens (a válasz időtartama <3 hónap) relapszussal (50% vs. 22%). Az ORR az előzőleg autolog csontvelő transzplantációval (ABMT, autologous bone marrow transplant) kezelt betegeknél 78%, míg az ABMT nélküli betegeknél 43% volt. Sem a nem, sem a kor, sem a lymphoma fokozat, sem a kezdeti diagnózis, sem a betegség nagytömegű, vagy nem nagytömegű volta, sem a normális vagy magas LDH-szint, sem extra-nodális betegség jelenléte nem gyakorolt statisztikailag szignifikáns hatást (Fisher exact teszt) a MabThera-ra adott válaszra. Statisztikailag szignifikáns összefüggést figyeltek meg a válaszarányok és a csontvelő érintettsége között. A csontvelő érintettségével rendelkező betegek 40%-a, a csontvelő érintettségével nem rendelkező betegek 59%-a reagált a kezelésre (p=0,0186). Ezt az eredményt nem erősítette meg egy fokozatos regressziós analízis, melyben a következő faktorokat tekintették prognosztikus faktoroknak: szövettani típus, bcl-2-pozitivitás az induláskor, rezisztencia az utolsó kemoterápia iránt és nagy tumor tömeggel járó betegség.

Első kezelés, hetente egyszer, 8 hétig

Egy multicentrikus, egykarú vizsgálatban 37 relapszusba került, vagy kemorezisztens, alacsony malignitású vagy folliculáris B-sejtes NHL-ben szenvedő beteg kapott 375 mg/m² MabThera intravénás infúziót, hetente egyszer, nyolc hétig. Az ORR 57% volt (95%-os konfidenciaintervallum (CI) 41–73%; CR 14%, PR 43%), a medián TTP a reagáló betegekre vonatkozóan 19,4 hónap (tartomány 5,3–38,9 hónap) volt.

Első kezelés, nagy tumor tömegű betegség, hetente egyszer, 4 hétig

Három vizsgálat összesített adatai szerint, 39 relapszusba került, vagy kemorezisztens, nagy tumor tömegű betegségben (egy lézió ≥ 10 cm átmérőjű) alacsony malignitású vagy folliculáris B-sejtes NHL-ben szenvedő, beteg kapott 375 mg/m² MabThera intravénás infúziót hetente egyszer négy hétig. Az ORR 36% (95%-os CI: 21–51%; CR 3%, PR 33%) volt, a medián TTP a reagáló betegekre vonatkozóan 9,6 hónap (tartomány 4,5–26,8 hónap).

Ismételt kezelés, hetente egyszer, 4 hétig

Egy multicentrikus, egykarú vizsgálatban, 58 relapszusba került, vagy kemorezisztens, alacsony malignitású vagy folliculáris B-sejtes NHL-ben szenvedő beteg, akik objektív klinikai választ értek el egy előző MabThera-kúrával, újra kaptak 375 mg/m² MabThera intravénás infúziót hetente, négy hétig. Három beteg már két MabThera-kúrát kapott mielőtt ebben a vizsgálatban részt vett volna, így az ő számukra ez a harmadik kúra volt. Két beteget kétszer kezeltek ismételten ebben a vizsgálatban. A vizsgált 60 ismételt kezelés esetében az ORR 38% volt (95%-os CI: 26–51%; 10% CR, 28% PR), a várható medián TTP a reagáló betegekre vonatkozóan 17,8 hónap (tartomány 5,4–26,6 hónap). Ez az érték kedvezőbb, mint az előző MabThera kúra után elért TTP érték (12,4 hónap).

Első kezelés, kemoterápiával kombinálva

Egy nyílt, randomizált vizsgálatban, összesen 322 előzetesen nem kezelt, follicularis lymphomában szenvedő beteget randomizáltak vagy a CVP kemoterápiát három hetente 8 cikluson keresztül kapó csoportba (ciklofoszamid 750 mg/m², vinkrisztin 1,4 mg/m², legfeljebb 2 mg az 1. napon és prednisonon 40 mg/m²/nap az 1.-5. napig) vagy a 375 mg/m² MabThera-t CVP-vel kombináltan kapó csoportba (R-CVP). A MabThera-t minden kezelési ciklus 1. napján adták. Összesen 321 beteget kezeltek (162 R-CVP, 159 CVP) és vizsgáltak a hatásosság szempontjából. A betegek követésének medián ideje 53 hónap volt. Az R-CVP-kezelés szignifikánsan hatásosabb volt mint a CVP-kezelés az elsődleges végpontot, a kezelés hatástalanná válásáig eltelt időt tekintve (27 hónap vs. 6,6 hónap $p < 0,0001$, log-rang-próba). A tumorválaszt adó (CR, CRu, PR) betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt ($p < 0,0001$ Khi-négyzet próba) az R-CVP-csoportban (80,9%), mint a CVP-csoportban (57,2%). Az R-CVP-kezelés szignifikánsan meghosszabbította a betegség progressziójáig vagy a halál bekövetkezéséig eltelt időt, mely 33,6 hónap volt a CVP-kezelés során tapasztalt 14,7 hónaphoz képest ($p < 0,0001$, log-rang-próba). Az R-CVP-csoportban a válasz medián időtartama 37,7 hónap volt, míg ez a CVP-csoportban 13,5 hónap volt ($p < 0,0001$, log-rang-próba).

A teljes túlélés tekintetében a két kezelési csoport között észlelt különbség szignifikáns klinikai eltérést mutatott ($p=0,029$, centrumonként stratifikált log-rang-próba); a túlélési arány az 53. hónapban 80,9% volt az R-CVP-kezelésben részesülő betegeknél, a CVP-kezelt betegeknél tapasztalt 71,1%-hoz képest.

Másik három randomizált vizsgálat eredményei, melyekben a MabThera-kezelést CVP-től eltérő kemoterápiás kezeléssel kombinálták (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α) szintén jelentős javulást mutattak a válasz-arány, az idő-függő paraméterek és a teljes túlélés tekintetében. A négy vizsgálat legfontosabb eredményeinek összefoglalása a 8. táblázatban található.

8. táblázat Négy randomizált, III. fázisú, a MabThera különböző kemoterápiákkal való kombinációjának follicularis lymphomában észlelt előnyös hatását értékelő vizsgálat legfontosabb eredményeinek összefoglalása

Vizsgálat	Kezelés (n)	Medián követési idő (hónap)	Összesített válasz arány (%)	Teljes válasz (%)	Medián TTF/PFS/ EFS (hónap)	Teljes túlélési arány (%)
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medián TTP: 14,7 33,6 $P < 0,0001$	53 hónap 71,1 80,9 $P=0,029$
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medián TTF: 2,6 év Nem érték el $p < 0,001$	18 hónap 90 95 $p=0,016$
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Medián PFS: 28,8 Nem érték el $p < 0,0001$	48 hónap 74 87 $p=0,0096$
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Medián EFS: 36 Nem érték el $P < 0,0001$	42 hónap 84 91 $p=0,029$

EFS – eseménymentes túlélés

TTP – A progresszióig vagy a halálig eltelt idő

PFS – Progressziómentes túlélés

TTF – A kezelés hatástalanná válásáig eltelt idő

Teljes túlélési arány – túlélési arányok az analízisek időpontjában

Fenntartó kezelés

Korábban nem kezelt follicularis lymphoma

Egy prospektív, nyílt, nemzetközi, multicentrikus, 3. fázisú vizsgálatban 1193, korábban nem kezelt, előrehaladott follicularis lymphomában szenvedő beteg kapott R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) vagy R-FCM (n=44) indukciós kezelést a vizsgálóorvos döntése alapján. Összesen 1078 beteg reagált az indukciós kezelésre, akik közül 1018 beteget MabThera fenntartó kezelésre (n=505) vagy megfigyelésre (n=513) randomizáltak. A két kezelési csoport a kiindulási jellemzők és a betegség státuszának tekintetében kiegyensúlyozott volt. A MabThera fenntartó kezelés a betegség progressziójáig vagy maximum két éven keresztül kéthavonta egyszer adott, egyetlen MabThera 375 mg/ testfelszín-m² infúzióból állt.

Az előre meghatározott elsődleges analízist a randomizációtól számított 25 hónapos medián megfigyelési periódust követően végezték el. A MabThera fenntartó kezelés klinikailag releváns és statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett az elsődleges végpont, a vizsgáló által megállapított progressziómentes túlélés (PFS) vonatkozásában a korábban nem kezelt follicularis lymphomában szenvedő betegek megfigyelésével összehasonlítva (9. táblázat).

Az elsődleges analízis során a MabThera fenntartó kezelés hatására szignifikáns előny mutatkozott a másodlagos végpontok, az eseménymentes túlélés (EFS), a következő lymphoma elleni kezelésig eltelt idő (TNLT), a következő kemoterápiáig eltelt idő (TNCT), valamint a teljes válaszarány (ORR) vonatkozásában (9. táblázat).

A vizsgálatba beválasztott betegek kiterjesztett követési periódusából származó adatok (medián követési idő 9 év) megerősítették a MabThera fenntartó kezelés hosszútávú előnyét a PFS (progressziómentes túlélés), az EFS (eseménymentes túlélés), a TNLT (következő lymphoma elleni kezelésig eltelt idő) és a TNCT (következő kemoterápiáig eltelt idő) tekintetében (9. táblázat).

9. táblázat A MabThera fenntartó kezelés vs. megfigyelés hatásossági eredményeinek áttekintése a protokoll által meghatározott elsődleges analízis során és a 9 éves medián követési idő után (végső analízis)

	Elsődleges analízis (medián FU: 25 hónap)		Végső analízis (medián FU: 9 év)	
	Megfigyelés N=513	MabThera N=505	Megfigyelés N=513	MabThera N=505
Elsődleges hatásosság				
Progressziómentes túlélés (medián)	NR	NR	4,06 év	10,49 év
log-rank p-érték	<0,0001		<0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,50 (0,39–0,64)		0,61 (0,52–0,73)	
Kockázat csökkenés	50%		39%	
Másodlagos hatásosság				
Teljes túlélés (medián)	NR	NR	NR	NR
log-rank p-érték	0,7246		0,7948	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,89 (0,45–1,74)		1,04 (0,77–1,40)	
Kockázatsökkenés	11%		–6%	
Eseménymentes túlélés (medián)	38 hónap	NR	4,04 év	9,25 év
log-rank p-érték	<0,0001		<0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,54 (0,43–0,69)		0,64 (0,54–0,76)	
Kockázat csökkenés	46%		36%	
TNLT (medián)	NR	NR	6,11 év	NR
log-rank p-érték	0,0003		<0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,61 (0,46–0,80)		0,66 (0,55–0,78)	
Kockázat csökkenés	39%		34%	
TNCT (medián)	NR	NR	9,32 év	NR
log-rank p-érték	0,0011		0,0004	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,60 (0,44–0,82)		0,71 (0,59–0,86)	
Kockázat csökkenés	40%		39%	
Összesített válaszarány*	55%	74%	61%	79%
p-érték a khi-négyzet tesztből	<0,0001		<0,0001	
esélyhányados (95%-os CI)	2,33 (1,73–3,15)		2,43 (1,84–3,22)	
Teljes válaszarány (CR/CRu)*	48%	67%	53%	72%
p-érték a khi-négyzet tesztből	<0,0001		<0,0001	
esélyhányados (95%-os CI)	2,21 (1,65–2,94)		2,34 (1,80–3,03)	

*A fenntartó kezelés/megfigyelés végén; a 73 hónapos medián utánkövetésen alapuló végső analízis eredményei; FU: follow-up (követési idő); NR: not reachable (a klinikai zárás időpontjában még nem elérhető adat); TNCT: a következő kemoterápiáig eltelt idő ; TNLT: a következő lymphoma elleni kezelésig eltelt idő.

A MabThera fenntartó kezelés hatására következetesen előnyös volt minden, előre meghatározott, vizsgált alcsoportban: nem (férfi, nő), kor (60 év alatti vagy felett), FLIPI pontszám (≤ 1 , 2 vagy ≥ 3), indukciós kezelés (R-CHOP, R-CVP vagy R-FCM), valamint az indukciós kezelésre adott választól függetlenül (CR, CRu vagy PR). A fenntartó kezelés előnyének feltáró analízise idős betegeknél (> 70 év) kevésbé kifejezett hatást mutatott, azonban a minták mérete kicsi volt.

Relapszusos/refrakter follicularis lymphoma

Egy prospektív, nyílt, nemzetközi, multicentrikus III. fázisú vizsgálatban 465 kiújult/refrakter follicularis lymphomában szenvedő beteget randomizáltak első lépésben CHOP (ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin, prednizolon; n=231) vagy MabThera plusz CHOP (R-CHOP, n=234) indukciós terápiás csoportba. A két vizsgálati csoport a kiindulási jellemzőket és a betegség státusát tekintve igen hasonló volt. Összesen 334 beteg ért el teljes vagy részleges remissziót az indukciós terápiával. Ezeket a betegeket második lépésben fenntartó MabThera-terápiás (n=167), vagy obszervációs (n=167) csoportba randomizálták. A fenntartó MabThera-kezelés során a betegek 3 havonta egyetlen 375 mg/testfelszín m² MabThera infúziót kaptak a betegség progressziójáig vagy legfeljebb két évig.

A végső hatásossági analízis mindkét randomizált betegcsoportot magába foglalta. Az indukciós vizsgálati fázisban 31 hónapos medián megfigyelési idő után az R-CHOP szignifikánsan javította a kiújult/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegek eredményeit a CHOP-kezeléshez viszonyítva. (lásd 10. táblázat).

10. táblázat Indukciós fázis: a CHOP vs. R-CHOP-kezelés hatásossági eredményeinek áttekintése (31 hónapos medián megfigyelési idő)

	CHOP	R-CHOP	p-érték	Kockázat csökkenés ¹⁾
Primer hatásosság				
ORR ²⁾	74%	87%	0,0003	NA
CR ²⁾	16%	29%	0,0005	NA
PR ²⁾	58%	58%	0,9449	NA

¹⁾ Az értékeket a kockázati arányokból számolták.

²⁾ A vizsgáló által értékelt utolsó tumor válasz. A „válasz”-ra vonatkozó „primer” statisztikai teszt a trend teszt volt, CR vs PR vs nincs válasz (p< 0,0001)

Rövidítések: NA („not available”): nincs adat; ORR („overall response rate”): összesített válaszarány; CR („Complete Response”): teljes válasz; PR („partial response”): részleges válasz

A randomizáció során fenntartó fázisba sorolt betegek esetében a medián megfigyelési idő 28 hónap volt a randomizációtól számítva. A fenntartó MabThera-kezelés klinikailag releváns és statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a primer végpont, a PFS tekintetében (a randomizációtól a relapszusig, a betegség progressziójáig vagy a halálig eltelt idő), az obszervációs-csoporthoz hasonlítva (p <0,0001 log-rang-próba). A medián PFS 42,2 hónap volt a fenntartó MabThera-csoportban és 14,3 hónap a megfigyelt csoportban. A Cox-regressziós analízist alkalmazva a betegség progressziójának vagy a halálnak a kockázata 61%-kal csökkent a fenntartó MabThera-kezelés hatására a megfigyelt csoporthoz képest (95%-os CI; 45%–72%). A Kaplan-Meier módszerrel számított progressziómentességi arány a 12. hónapban 78% volt a fenntartó MabThera-csoportban, míg 57% volt a megfigyelt csoportban. Az össz túlélés analízis megerősítette, hogy a MabThera fenntartó kezelés hatása szignifikánsan előnyösebb a megfigyelt csoporthoz hasonlítva (p=0,0039 log-rang-próba). A fenntartó MabThera-kezelés a halál bekövetkezésének kockázatát 56%-kal csökkentette (95%-os CI; 22%–75%).

11. táblázat Fenntartó fázis: A MabThera vs. obszerváció hatásossági eredményeinek áttekintése (28 hónapos medián megfigyelési idő)

Hatásossági paraméter	Az eseményig eltelt idő (hónapok) a Kaplan Meier módszerrel számítva			Kockázat csökkenés
	Obszerváció (N=167)	MabThera (N=167)	Log-rank p-érték	
Progressziómentes túlélés (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61%
Össz túlélés	NR	NR	0,0039	56%
Egy újabb lymphoma-kezelésig eltelt idő	20,1	38,8	<0,0001	50%
Betegségmentes túlélés ^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Alcsoport-analízis PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
CR	14,3	52,8	0,0008	64%
PR	14,3	37,8	< 0,0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56%

NR nem érték el; ^a: csak CR-t elért betegekre vonatkozik

A fenntartó MabThera-kezelés előnyét minden elemzett alcsoportban igazolták, tekintet nélkül az indukció során alkalmazott kezelési sémára (CHOP vagy R-CHOP) vagy az indukciós kezelésre adott válasz minőségére (CR vagy PR) (11. táblázat). A fenntartó MabThera-kezelés szignifikánsan megnyújtotta a medián PFS-t, mind a CHOP indukciós terápiára reagáló betegeken (medián PFS 37,5 hónap vs 11,6 hónap, $p < 0,0001$), mind az R-CHOP indukcióra reagáló betegeken (medián PFS 51,9 hónap vs 22,1 hónap, $p = 0,0071$). Bár az alcsoportok kicsik voltak, a fenntartó MabThera-kezelés szignifikáns előnyt jelentett az össz túlélés szempontjából mind a CHOP-, mind az R-CHOP-kezelésre reagáló betegeken, azonban ennek az adatnak a bizonyítására hosszabb követési időre van szükség.

Diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma felnőtteknél

Egy randomizált, nyílt vizsgálatban összesen 399 előzőleg nem kezelt diffúz, nagy B-sejtes lymphomában szenvedő idős beteg (60–80 év) kapott standard CHOP kemoterápiát (ciklofoszfamid 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vinkrisztin 1,4 mg/m² (legfeljebb 2 mg az első napon) és prednisonon 40 mg/m²/nap az 1–5 napon) 3 hetente nyolc cikluson keresztül, vagy MabThera 375 mg/m² plusz CHOP (R-CHOP) kezelést. A MabThera-t a kezelési ciklus első napján adták.

A végső hatékonysági analízis magába foglalta az összes randomizált beteget (197 CHOP, 202 R-CHOP), a medián követési időtartam kb. 31 hónap volt. A két kezelési csoport jól kiegyensúlyozott volt az alap betegség-jellemzői és a beteg státusa szempontjából. A végső analízis igazolta, hogy az R-CHOP-kezelés klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulást váltott ki az eseménymentes túlélés időtartamában (az elsődleges hatásossági paraméter; ahol az esemény halált, a lymphoma relapszusát, vagy progresszióját, vagy egy új, antilymphoma kezelés megkezdését jelentette) ($p = 0,0001$). A Kaplan–Meier-analízis szerint az eseménymentes túlélés medián időtartama 35 hónap volt az R-CHOP-csoportban, míg a CHOP-csoportban csak 13 hónap, ami 41%-os rizikócsökkenést jelent. A 24. hónapban az össz túlélés 68,2% volt az R-CHOP-csoportban és 57,4% a CHOP-csoportban. Az össz túlélés időtartamának ezután következő analízise, melyet átlagosan 60

hónapos követés után végeztek igazolta az R-CHOP-kezelés előnyét a CHOP-kezeléshez képest ($p = 0,0071$), és ez 32%-os rizikócsökkenést jelentett.

Az összes másodlagos paraméter analízise (válaszarányok, progressziómentes túlélés, betegség nélküli túlélés, a hatás időtartama) igazolta az R-CHOP-kezelés jobb hatását a CHOP-hoz hasonlítva. A teljes válaszarány 8 ciklus után 76,2% volt az R-CHOP-csoportban és 62,4% a CHOP-csoportban ($p=0,0028$). A betegség progressziójának rizikója 46%-kal, a visszaesés rizikója 51%-kal csökkent. Minden beteg-alcsoportban (nem, kor, korhoz igazított IPI, Ann Arbor stádium, ECOG, β_2 mikroglobulin, LDH, albumin, B-tünetek, nagy tumor tömegű betegség, extra-nodális helyek, csontvelő érintettsége) az eseménymentes túlélés és össz túlélés rizikó aránya (az R-CHOP CHOP-hoz hasonlítva), 0,83, illetve 0,95 alatt volt. Az R-CHOP-kezelés az eredmények javulását váltotta ki mind a kis rizikójú, mind a nagy rizikójú betegekben a korhoz igazított IPI szerint.

Klinikai laboratóriumi megfigyelések

67 betegből egyen sem észlelték humán anti-egeér antitestképződést (HAMA). 356 beteg közül 1,1% (4 beteg) volt gyógyszer elleni antitest- (ADA) pozitív.

Chronicus lymphocytás leukaemia

Két nyílt, randomizált vizsgálatban összesen 817, korábban nem kezelt, és 552 relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő beteget randomizáltak 4-hetente, 6 cikluson keresztül kapott FC kemoterápiára (fludarabin 25 mg/m², ciklofoszfamid 250 mg/m², 1–3. napokon) vagy MabThera és FC kombinációs kezelésre (R-FC). A MabThera-t 375 mg/m² dózisban alkalmazták az első ciklus során a kemoterápiát megelőző napon, és 500 mg/m² dózisban a további kezelési ciklusok első napján. A relapszusos/refrakter CLL vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiket előzőleg monoklonális antitestekkel kezeltek, vagy akik refrakternek bizonyultak (nem értek el legalább 6 hónapos részleges remissziót) a fludarabinra vagy bármelyik nukleozid analógra. A hatásosságot összesen 810 beteg (403 R-FC, 407 FC) esetében vizsgálták az első vonalbeli kezelésnél (12a. és 12b. táblázat) és 552 beteg esetében (276 R-FC, 276 FC) a relapszusos/refrakter vizsgálatban (13. táblázat).

Az első vonalbeli vizsgálatban 48,1 hónapos medián megfigyelési idő után a medián progressziómentes túlélés 55 hónap volt az R-FC-csoportban és 33 hónap az FC-csoportban ($p < 0,0001$, log-rang-próba). A teljes túlélés analízise továbbra is szignifikáns előnyt mutatott az R-FC-kezelés javára az önmagában adott FC kemoterápiával szemben ($p=0,0319$, log-rang-próba) (12a. táblázat). A progressziómentes túlélés tekintetében mutatkozó előny következetesen megfigyelhető volt a betegek legtöbb alcsoportjában, melyeket a vizsgálat megkezdésekor a betegség kockázata szerint analizáltak (pl. Binet-A-C stádium) (12b. táblázat).

12a. táblázat Chronicus lymphocytás leukaemia első vonalbeli kezelése
A MabThera és FC kombinációs kezelés hatásossági eredményeinek áttekintése
a csak FC-kezeléssel szemben - medián megfigyelési idő: 48,1 hónap

Hatásossági paraméter	Az eseményig eltelt medián idő (hónapok) Kaplan–Meier-féle becslése			Kockázat csökkenés
	FC (N=409)	R-FC (N=408)	Log-rang p-érték	
Progressziómentes túlélés (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Teljes túlélés	NR	NR	0,0319	27%
Eseménymentes túlélés	31,3	51,8	<0,0001	44%
Válaszarány (CR, nPR vagy PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.a.
CR arány	16,9%	36,0%	<0,0001	n.a.
A válasz időtartama*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Betegségmentes túlélés (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Új kezelésig eltelt idő	47,2	69,7	<0,0001	42%

A válaszarány és a CR arány analízise káprázatos próba alkalmazásával történt. NR: nem érték el; n.a.: nem értelmezhető

*: csak a CR-t, nPR-t (noduláris részleges válasz), PR-t elért betegek vonatkozik

**: csak a CR-t elért betegek vonatkozik

12b. táblázat **Chronicus lymphocytás leukaemia első vonalbeli kezelése**
Progressziómentes túlélés relatív hazárdok a Binet-stádium szerint (beválasztás szerinti populáció, ITT) – 48,1 hónapos medián megfigyelési idő

Progressziómentes túlélés (PFS)	A betegek száma		Relatív hazárd (95%-os CI)	p-érték (Wald-teszt, nem korrigált)
	FC	R-FC		
Binet-A stádium	22	18	0,39 (0,15–0,98)	0,0442
Binet-B stádium	259	263	0,52 (0,41–0,66)	< 0,0001
Binet-C stádium	126	126	0,68 (0,49–0,95)	0,0224

CI: Konfidenciaintervallum

A relapszusos/refrakter vizsgálatban, a medián progressziómentes túlélés (elsődleges végpont) 30,6 hónap volt az R-FC-csoportban és 20,6 hónap az FC-csoportban ($p=0,0002$, lograng próba). A progressziómentes túlélés tekintetében mutatott előnyt majdnem minden, a betegség kiindulási kockázata alapján analizált beteg-alcsoportban megfigyelték. A teljes túlélés csekély, de nem szignifikáns növekedését jelentették az R-FC-karon, az FC-karhoz képest.

13. táblázat **Relapszusos/refrakter chronicus lymphocytás leukaemia kezelése - a MabThera és FC kombinációs kezelés hatásossági eredményeinek áttekintése a csak FC-kezeléssel szemben (medián megfigyelési idő: 25,3 hónap)**

Hatásossági paraméter	Az eseményig eltelt medián idő (hónapok) Kaplan-Meier-féle becslése			Kockázat csökkenés
	FC (N=276)	R-FC (N=276)	Log-rang p-érték	
Progressziómentes túlélés (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Teljes túlélés	51,9	NR	0,2874	17%
Eseménymentes túlélés	19,3	28,7	0,0002	36%
Válaszarány (CR, nPR vagy PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
CR arány	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
A válasz időtartama*	27,6	39,6	0,0252	31%
Betegségmentes túlélés(DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Új kezelésig eltelt idő	34,2	NR	0,0024	35%

A válaszarány és a CR arány analízise chí-négyzet próba alkalmazásával történt.

*: csak a CR-t, nPR-t (noduláris részleges válasz), PR-t elért betegekre vonatkozik, NR: nem érték el n.a.: nem értelmezhető

**: csak a CR-t elért betegekre vonatkozik

Más, támogató jellegű vizsgálatok adatai, ahol a MabThera-t más kemoterápiákkal való kombinációkban alkalmazták (így pl. CHOP, FCM, PC, PCM, bendamuszin és kladribin) előzetesen nem kezelt és/vagy relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő betegeknél, szintén magas összesített válaszarányt mutattak, valamint magasabb progressziómentes túlélési arányokat, bár mérsékelt magasabb toxicitással (különösen myelotoxicitással). Ezek a vizsgálatok alátámasztják a MabThera bármilyen kemoterápiával történő együttes alkalmazását.

Körülbelül 180, MabThera-val korábban kezelt beteg adatai klinikai előnyt mutattak (beleértve a teljes választ) és alátámasztják a MabThera-val történő ismételt kezelés hatásosságát.

Egy több központban végzett, nyílt elrendezésű, véletlen besorolásos vizsgálatban a Lymphome Malin B (LMB) kemoterápiát (kortikoszteroidok, vinkrisztin, ciklofoszfamid, nagy dózisu metotrexát, citarabin, doxorubicin, etopozid és tripla gyógyszeres [metotrexát/citarabin/kortikoszteroid] intrathecalis kezelés) tanulmányozták önmagában vagy MabThera-val kombinálva korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, CD20-pozitív DLBCL/BL/BAL/BLL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél. Az előrehaladott stádium meghatározása: III. stádium emelkedett LDH-szinttel („B-magas”), [LDH > a felnőttkori normáltartomány intézményi felső határértéke (>Nx2)] vagy bármilyen IV. stádium, illetve BAL. A betegek véletlen besorolás alapján vagy LMB kemoterápiát, vagy LMB kemoterápiával kombinálva hat iv. MabThera infúziót kaptak 375 mg/testfelszín m² dózisban (kettőt-kettőt a két indukciós kezelési ciklusban, egyet-egyet pedig a két LMB sémájú konszolidáló kezelési ciklusban). Összesen 328 randomizált beteget vontak be a hatásossági elemzésekbe, közülük egy 3 éves kor alatti beteg MabThera-t kapott LMB kemoterápiával kombinálva.

A két vizsgálati kar az LMB (LMB kemoterápia) és az R-LMB (LMB kemoterápia MabThera-val) volt, amelyek jól kiegyensúlyozottak voltak a kiindulási jellemzők tekintetében. A betegek medián életkora az LMB karon, illetve az R-LMB karon 7, illetve 8 év volt. A betegek körülbelül fele tartozott a B csoportba (50,6% az LMB karon és 49,4% az R-LMB karon), 39,6%-uk tartozott a C1 csoportba mindkét karon, valamint 9,8%-uk, illetve 11,0%-uk tartozott a C3 csoportba az LMB-, illetve az R-LMB karon. A Murphy-féle besorolás alapján a betegek többsége vagy BL III. stádiumú (45,7% az LMB karon és 43,3% az R-LMB karon), vagy BAL, KIR-negatív (21,3% az LMB karon és 24,4% az R-LMB karon) volt. A betegek kevesebb mint felénél (45,1% mindkét karon) állt fenn csontvelői érintettség, és a betegek többségénél (72,6% az LMB karon és 73,2% az R-LMB karon) nem állt fenn KIR-érintettség. Az elsődleges hatásossági végpont az EFS volt, az esemény következő meghatározásával: progresszív betegség, relapszus, második malignitás, bármely ok miatti halálozás, illetve a válasz elmaradása (életképes sejteket észlelnek a reziduumban a második CYVE kezelési ciklust követően), amelyik hamarabb bekövetkezik. A másodlagos hatásossági végpontok az OS és a CR (teljes remisszió) voltak.

Az előre meghatározott köztes elemzés során, hozzávetőlegesen 1 éves medián követés mellett az EFS elsődleges végpont klinikailag jelentős javulását figyelték meg: az 1 éves becsült ráta 94,2% (95%-os CI: 88,5%–97,2%) az R-LMB karon, míg 81,5% (95%-os CI: 73,0%–87,8%) az LMB karon, és a módosított Cox-féle HR 0,33 (95%-os CI: 0,14–0,79). A független adatfigyelő bizottság (independent data monitoring committee, IDMC) javaslatára ezen eredmény alapján leállították a randomizálást, és lehetővé tették az LMB vizsgálati kar betegei számára, hogy átlépjenek a MabThera-t kapó karra.

Elsődleges hatásosság elemzéseket 328 randomizált betegen végeztek, a követés medián értéke 3,1 év volt. Az eredményeket a 14. táblázat mutatja be.

14. táblázat: Az elsődleges hatásossági eredmények áttekintése (ITT-populáció)

Elemzés	LMB (N=164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 esemény	10 esemény
	Egyoldalas log-rank teszt, p-érték 0,0006	
	Módosított Cox-féle HR 0,32 (90%-os CI: 0,17–0,58)	
3 éves EFS aránya	82,3% (95%-os CI: 75,7%–87,5%)	93,9% (95%-os CI: 89,1%–96,7%)
OS	20 halálozás	8 halálozás
	Egyoldalas log-rank teszt, p-érték 0,0061	
	Módosított Cox-féle HR 0,36 (95%-os CI: 0,16–0,81)	
3 éves teljes túlélés aránya	87,3% (95%-os CI: 81,2%–91,6%)	95,1% (95%-os CI: 90,5%–97,5%)
CR aránya	93,6% (95%-os CI: 88,2%–97,0%)	94,0% (95%-os CI: 88,8%–97,2%)

Az elsődleges hatásossági elemzés kimutatta, hogy a MabThera hozzáadása az LMB kemoterápiához az EFS-ben megmutatkozó előnyt biztosított az önmagában alkalmazott LMB kemoterápiával összehasonlítva, az EFS HR 0,32 (90%-os CI: 0,17–0,58) a nemzeti csoportra, szövettanra és terápiás csoportra módosított Cox-féle regresszióanalízisből. Noha nem figyeltek meg számottevő különbséget a CR-t elérő betegszámokban a két kezelt csoport között, az LMB kemoterápia MabThera-val való kiegészítésének előnyét a másodlagos végpont OS is igazolta: OS HR 0,36 (95%-os CI: 0,16–0,81).

Az Európai Gyógyszerügynökség eltekint a MabThera vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál follicularis lymphomában és CLL-ben, valamint gyermekpopulációban a születéstől számított <6 hónapos korig CD20 pozitív, diffúz, nagy B-sejtes lymphoma esetén. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk.

Klinikai hatásosság és biztonságosság rheumatoid arthritisben

A MabThera biztonságosságát és hatásosságát a rheumatoid arthritis jeleinek és tüneteinek enyhítésében olyan betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően a TNF-gátlókra, egy pivotál, randomizált, kontrolllos, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban igazolták (1. vizsgálat).

Az 1. vizsgálatban 517 olyan beteget értékelték, akik nem megfelelő módon reagáltak egy vagy több TNF-gátló terápiára vagy nem tolerálták azokat. A vizsgálatba bevont betegek aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek, melyet az Amerikai Reumatológiai Kollégium (American College of Rheumatology, ACR) kritériumai szerint diagnosztizáltak. A MabThera-t két intravénás infúzióban adták, 15 nap különbséggel. A betegek 2×1000 mg intravénás MabThera infúziót vagy placebót kaptak metotrexáttal kombinálva. Minden beteg kapott emellett 60 mg orális prednizont az első infúzió után a 2–7. napon és 30 mg-ot a 8–14. napon. Az elsődleges végpont az ACR20-választ elérő betegek arányának meghatározása volt a kezelés 24. hetében. A betegeket a 24. hét után is követték a tartós kezelési végpontok, így az 56. és 104. heti radiológiai értékelés céljából is. Ez alatt az idő alatt az eredetileg placebóval kezelt betegek 81%-a kapott MabThera-t a 24–56. hét között, a vizsgálati protokoll nyílt vizsgálatlata történő kiterjesztése keretében.

A korai arthritises betegeknél (metotrexát-kezelésben még nem részesült betegek és a metotrexátra nem megfelelően reagált, de TNF-alfa-gátlókkal még nem kezelt betegek) a MabThera-val végzett vizsgálatok teljesítették az elsődleges végpontokat. A MabThera nem javasolt ezeknél a betegeknél,

mivel a hosszútávú MabThera-kezelésre vonatkozó biztonságossági adatok nem elégségesek, különösen a rosszindulatú folyamatok és a PML kialakulásának kockázatát tekintve.

A betegség aktivitásának változása

A MabThera metotrexáttal kombinálva szignifikánsan növelte azon betegek arányát, akiknél legalább 20%-ot javult az ACR-pontszám a csak metotrexáttal kezelt betegekhez hasonlítva (15. táblázat). A fejlesztés során végzett összes vizsgálatban a kezelés betegekre gyakorolt kedvező hatása a kortól, a nemtől, a testfelszín területtől, a rassztól, az előző kezelések számától vagy a betegség státuszától függetlenül hasonló volt.

Szintén klinikailag és statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg az ACR-válasz minden egyes komponensében (fájdalmas és duzzadt ízületek száma, a beteg és az orvos általános megítélése, korlátozottsági index értéke [Egészségfelmérő kérdőív, Health Assessment Questionnaire HAQ], a fájdalom értékelése és C-reaktív protein-szint [mg/dl]).

**15. táblázat Klinikaiválasz-eredmények az elsődleges végpontnál az
1. vizsgálatban (kezelésbe bevont/ITT-populáció)**

	Eredmény†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2×1000 mg)
1. vizsgálat		N=201	N=298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	EULAR válasz (Jó/Közepes)	44 (22%)	193 (65%)***
	DAS közepes változása	−0,34	−1,83***

†Eredmény a 24. héten

Szignifikáns különbség a placebo+MTX-csoporthoz képest az elsődleges végpontnál:***p≤0,0001

Mindegyik vizsgálatban a MabThera és metotrexát kombinációjával kezelt betegeknél a betegségaktivitási pontszám (Disease Activity Score, DAS28) szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent, mint a metotrexáttal kezelt betegek esetében (15. táblázat). Hasonlóan, mindegyik vizsgálatban szignifikánsan több MabThera-val és metotrexáttal kezelt beteg ért el jó és közepes EULAR (European League Against Rheumatism, Európai Reuma Ellenes Liga) választ, a csak metotrexáttal kezelt betegekhez képest (15. táblázat).

Radiológiai vizsgálattal kimutatható válasz

Az ízület szerkezeti károsodásának mértékét radiológiai módszerekkel értékelték és a módosított Sharp összpontszám (mTSS) illetve részelemei, az eróziós pontszám és az ízületi rés szűkületi pontszám formájában fejezték ki.

Az 1. vizsgálatban, amit MabThera-val és metotrexáttal kezelt, olyan betegeken végeztek, akik nem megfelelő módon reagáltak egy vagy több TNF-gátló terápiára vagy nem tolerálták azokat, lényegesen kisebb, röntgennel kimutatható progressziót mutattak a vizsgálat 56. hetében, mint az eredetileg csak metotrexáttal kezelt betegek. Az eredetileg csak metotrexáttal kezelt betegek 81%-a kapott MabThera-t a vizsgálat 16-24. hetében kiegészítő kezelésként vagy a vizsgálat kiterjesztett szakaszában, az 56. hét előtt. Az eredetileg MabThera- és metotrexát-kezelésben részesült betegek nagyobb részénél erozív progresszió sem volt megfigyelhető az 56. hét után (16. táblázat).

16. táblázat A radiológiai változások az 1. év végén az 1. vizsgálatban (módosított, kezelésbe bevont populáció [mITT])

	Placebo+MTX	MabThera+MTX 2×1000 mg
1. vizsgálat	(n=184)	(n=273)
Kiinduláshoz viszonyított átlagos változás:		
Módosított Sharp összpontszám	2,30	1,01*
Erózió-pontszám	1,32	0,60*
Ízületi rés szűkületi pontszám	0,98	0,41**
Radiológiai változást nem mutató betegek aránya	46%	53%, NSz
Erozív változást nem mutató betegek aránya	52%	60%, NSz*

Az 1. vizsgálatban az eredetileg placebo+MTX-csoportba került betegek közül 150 beteg kapott az első év végéig legalább egy RTX+MTX kúrát

*p < 0,05; **p < 0,001, Rövidítés: NSz, nem szignifikáns

A progresszív ízületi károsodás arányának csökkenése hosszú távon is megfigyelhető volt. Az 1. vizsgálatban a 2. év végén végzett radiológiai elemzés kimutatta, hogy a MabThera és metotrexát kombinációjával kezelt betegeknél szignifikánsan kisebb mértékű volt a strukturális ízületi károsodás progressziója, mint az önmagában adott metotrexát-kezelés esetén, valamint szignifikánsan nagyobb volt azon betegek aránya, akiknél nem észlelték az ízületi károsodás progresszióját a két éves periódus alatt.

Fizikai funkciók és életminőségi változások

Mindegyik vizsgálatban a MabThera-val kezelt betegeknél szignifikánsan csökkent a korlátozottsági index (HAQ-DI, health assessment questionnaire disability index) és a fáradtság pontszám (FACIT-Fatigue, functional assessment of chronic illness therapy-Fatigue) pontszám a csak metotrexáttal kezelt betegekhez képest. A HAQ-DI-ben a minimális, klinikailag jelentős különbséget (MCID; az egyéni teljes pontszám csökkenése több, mint 0,22) mutató betegek aránya szintén nagyobb volt a MabThera-val kezelt betegek körében, mint a csak metotrexát-kezelésben részesülőknél (17. táblázat).

Az egészséggel összefüggő életminőség területén is szignifikáns javulást észleltek, szignifikánsan javult az SF-36 kérdőívben mind a fizikai egészség pontszám (PHS), mind a mentális egészség pontszám (MHS). Továbbá, ezen pontszámok vonatkozásában a betegek szignifikánsan nagyobb aránya érte el minimális, klinikailag jelentős különbséget (17. táblázat).

17. táblázat Fizikai funkciók és életminőségi változások a 24. héten az 1. vizsgálatban

Végpont†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2×1000 mg)
	n=201	n=298
A HAQ-DI átlagos változása	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
A FACIT-T átlagos változása	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
Az SF-36 PHS átlagos változása	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Az SF-36 MHS átlagos változása	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Végpont a 24. héten

A placebohoz képest szignifikáns különbség az elsődleges időpontban: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ *** $p \leq 0,0001$
MCID HAQ-DI $\geq 0,22$, MCID SF-36 PHS $> 5,42$, MCID SF-36 MHS $> 6,33$

Hatásosság autoantitest (RF és/vagy anti-CCP) szeropozitív betegeknél

A MabThera-val és metotrexáttal kezelt, Rheumatoid Faktorra (RF) és/vagy anti-Ciklikus Citrullinált Peptidre (anti-CCP) szeropozitív betegek fokozott választ mutattak, a mindkettővel szemben negatív betegekhez képest.

A MabThera-val kezelt betegeknél a hatásossági végpontokat a kezelés elkezdése előtti autoantitest státusz szerint elemezték. A kiinduláskor RF és/vagy anti-CCP szeropozitivitást mutató betegeknél az ACR20 és 50 válasz elérésének valószínűsége szignifikánsan nagyobb volt a 24. héten, mint a szeronegatív betegeknél ($p = 0,0312$ és $p = 0,0096$) (18. táblázat). Ezek az eredmények a 48. héten megismétlődtek, amikor az autoantitest szeropozitivitás szintén szignifikánsan megemelte az ACR70 válasz elérésének valószínűségét. A 48. héten az ACR válasz kialakulásának esélye 2-3-szor nagyobb volt a szeropozitív betegeknél, mint a szeronegatív betegeknél. A szeropozitív betegeknél DAS28 WE pontszám is szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent a szeronegatív betegekhez képest (1. ábra).

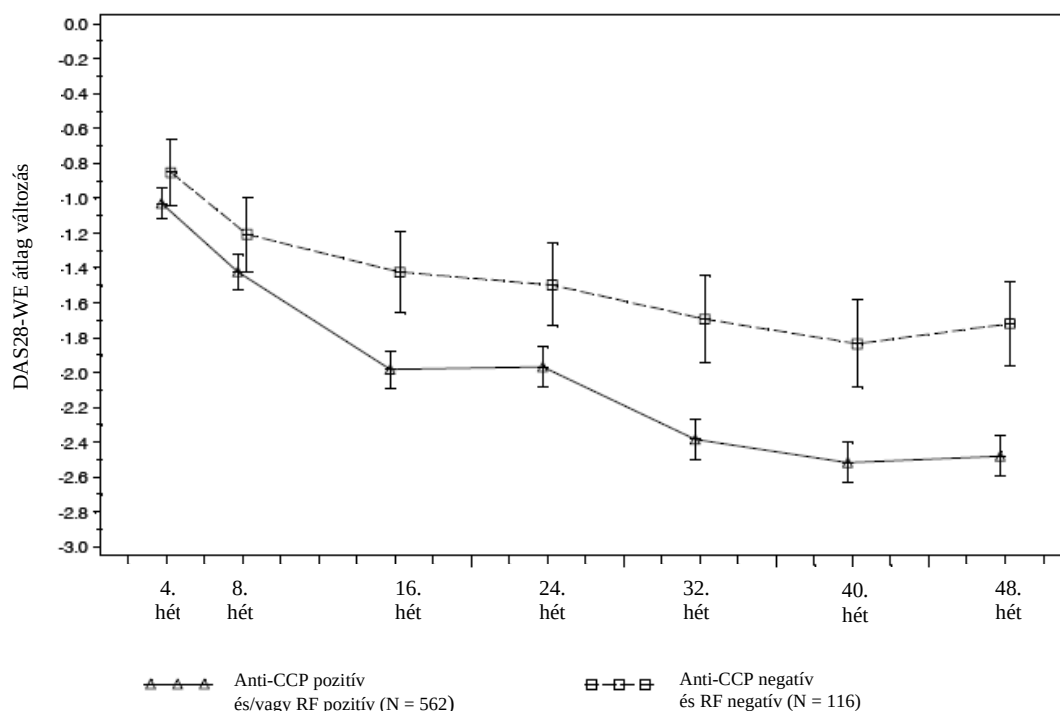
18. táblázat A hatásossági adatok összefoglalása a kiindulási autoantitest-státusz szerint

	24. hét		48. hét	
	Szeropozitív (n=514)	Szeronegatív (n=106)	Szeropozitív (n=506)	Szeronegatív (n=101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
EULAR válasz (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
DAS28-WE átlagos változása	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

A szignifikanciaszinteket a következők szerint határozták meg: * $p < 0,05$ ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$

1. ábra

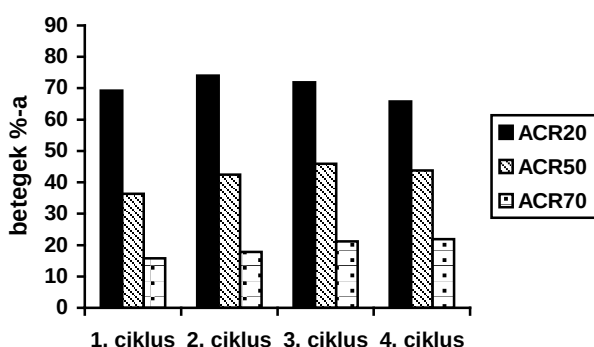
A DAS28-WE-nek a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított változása, kiindulási autoantitest-státusz szerint



Hosszú távú hatásosság ismételt kezelések során

A MabThera metotrexáttal kombinált ismételt kezelési ciklusainak hatására a rheumatoid arthritis klinikai tüneteinek tartós javulása volt elérhető, amit az ACR, a DAS28-WE és az EULAR válasz alapján mutattak ki, és ami minden vizsgált betegpopulációnál bizonyítható volt (2. ábra). A fizikai funkciók tartós javulása a HAQ-DI pontszámban és a HAQ-DI pontszám minimális, klinikailag jelentős különbséget elérő betegek arányában is megfigyelhető volt.

2. ábra 4 kezelési ciklusra adott ACR-válasz, mindegyik ciklus után 24 héttel (betegenként, kontrollvizsgálatonként), a TNF-gátlókra nem megfelelően reagáló betegeknél (n = 146)



Klinikai laboratóriumi eltérések

Összesen 392/3095 (12,7%) rheumatoid arthritisben szenvedő beteg esetében volt pozitív az ADA-teszt MabThera-kezelés után a klinikai vizsgálatokban. Ezen betegek többségénél az ADA megjelenése nem járt együtt a klinikai állapot romlásával vagy a következő infúziók által kiváltott reakció fokozott kockázatával. Az ADA jelenléte az infúziós vagy allergiás reakciók rosszabbodásával járhat a következő kúrák második infúzióját követően.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség eltekint a MabThera vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál autoimmun arthritisben. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk.

Klinikai hatásosság és biztonságosság polyangiitis granulomatosában (GPA) és mikroszkópos polyangiitisben (MPA)

A remissziós kezelés indukciója felnőtteknél

A GPA/MPA 1. vizsgálatba összesen 197, 15 évnél idősebb, súlyos, aktív GPA-ban (75%) és MPA-ban (24%) szenvedő beteget választottak be és kezeltek egy aktív komparátoros, randomizált, kettős vak, multicentrikus, non-inferioritási vizsgálatban.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták: orális ciklofoszfamidot kaptak naponta (2 mg/ttkg/nap) 3–6 hónapon keresztül, vagy MabThera-kezelésben részesültek (375 mg/m²) hetente egyszer, 4 héten keresztül. A ciklofoszfamid-karon minden beteg azatioprin fenntartó terápiát kapott a követés során. Mindkét kar betegei 1000 mg intravénás (IV) metilprednizolont (vagy más azonos dózisú glükokortikoidot) kaptak naponta 1–3 napon át, amelyet orális prednizon követett (1 mg/ttkg/nap, de 80 mg/napot nem meghaladó dózisban). A prednizon dózisének fokozatos csökkentését 6 hónappal a vizsgálati szerrel folytatott kezelés megkezdése után befejezték.

Az elsődleges végpont a teljes remisszió elérése volt a 6. hónapban: definíció szerint, a Wegener-granulomatosisra vontakozó Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS/WG) alapján 0-s érték és glükokortikoid mentesség. Az előre meghatározott, a kezelési különbségre vonatkozó non-inferioritási határ 20% volt. A vizsgálat a komplett remisszió (CR) tekintetében 6. hónapban a MabThera egyenértékűségét (non-inferior) mutatta a ciklofoszfamiddal szemben (19. táblázat).

A hatásosságot vizsgálták az újonnan diagnosztizált betegek és a visszaeső betegek esetén (20. táblázat).

19. táblázat Azon felnőtt betegek százalékos aránya, akik teljes remissziót értek el 6 hónap alatt (beválasztás szerinti populáció – ITT population*)

	MabThera (n=99)	Ciklofoszfamid (n=98)	Kezelési különbség (MabThera- ciklofoszfamid)
Arány	63,6%	53,1%	10,6% 95,1%-os ^b CI (–3,2%–24,3%) ^a
– CI = konfidenciaintervallum – * A legrosszabb eset imputálása ^a Az egyenértékűség (non-inferior) igazolásra került, mert az alsó határérték (–3,2%) magasabb volt mint az előre meghatározott egyenértékűségi határsáv (–20%). ^b A 95,1%-os konfidenciaszint egy további, 0,001 alfa-értéket tükröz, ami érthetővé teszi az interim hatásossági analízist.			

20. táblázat Teljes remisszió a 6. hónapban betegség-státuszonként

	MabThera	Ciklofoszfamid	Különbség (95%-os CI)
Összes beteg	n=99	n=98	
Újonnan diagnosztizált	n=48	n=48	
Visszaeső	n=51	n=50	
Teljes remisszió			
Összes beteg	63,6%	53,1%	10,6% (–3,2-től 24,3-ig)
Újonnan diagnosztizált	60,4%	64,6%	–4,2% (–23,6-től 15,3-ig)
Visszaeső	66,7%	42,0%	24,7% (5,8–43,6)

A legrosszabb eset imputációja a hiányzó adatokkal rendelkező betegekre vonatkozik.

Teljes remisszió a 12. és a 18. hónapban

A MabThera-csoportban a betegek 48%-a ért el teljes remissziót a 12. hónapra, és a betegek 39%-a ért el teljes remissziót a 18. hónapra. A ciklofoszfamiddal kezelt betegek (a teljes remisszió fenntartása érdekében utólag azatioprinnal kezeltek) 39%-a ért el teljes remissziót a 12. hónapban és a betegek 33%-a ért el teljes remissziót a 18. hónapban). A 12.hónaptól a 18. hónapig 8 relapszust észleltek a MabThera-csoportban, míg 4 relapszust a ciklofoszfamid-csoportban.

Laboratóriumi vizsgálatok

A remisszió indukcióját vizsgáló klinikai vizsgálatban az összes (99) MabThera-val kezelt beteg közül 23 (23%) mutatott pozitív ADA (gyógyszer elleni antitest) eredményt a 18. hónapban. A kezdeti szűrővizsgálat során a 99 MabThera-val kezelt beteg közül egy sem volt ADA pozitív. A remisszió indukcióját vizsgáló klinikai vizsgálatban az ADA jelenléte nem mutatott nyilvánvaló tendenciát vagy negatív hatást a biztonságosságra vagy a hatásosságra vonatkozóan.

Fenntartó remissziós kezelés felnőtteknél

Egy prospektív, multicentrikus, kontrolllos, nyílt vizsgálatban összesen 117, a betegség remissziójában lévő beteget (88 beteg GPA-ban, 24 beteg MPA-ban és 5 beteg vesére korlátozódó ANCA-asszociált vasculitisben szenvedett) randomizáltak azatioprin- (59 beteg) vagy MabThera-kezelésre (58 beteg). A bevont betegek életkora 21–75 év volt, és újonnan diagnosztizált vagy visszatérő betegségben szenvedtek, amely glükokortikoidokkal kombinált ciklofoszfamid lökésterápia után teljes remisszióban volt. A betegek többsége ANCA-pozitív volt a diagnózis időpontjában vagy a betegség lefolyása alatt, és GPA-ra vagy MPA-ra jellemző klinikai megjelenésű, szövettanilag igazolt nekrotizáló kiser vasculitisben vagy vesére korlátozódó ANCA-asszociált vasculitisben, vagy mindkettőben szenvedett.

A megelőző remisszió indukciós terápia a vizsgálóorvos megítélése szerint beadott intravénás prednizont tartalmazott, ezt néhány betegnél metilprednizolon lökéskezelések, valamint lökésterápiában alkalmazott ciklofoszfamid-kezelés előzte meg a remisszióig, amelyet 4–6 hónap után értek el. Ebben az időpontban, az utolsó ciklofoszfamid lökéskezelés után legfeljebb 1 hónapon belül, a betegek randomizáltak MabThera (két 500 mg-os intravénás infúzió két hét különbséggel (az 1. és a 15. napon), majd ezt követően 6 havonta egy 500 mg-os intravénás infúzió 18 hónapon keresztül) vagy azatioprin kezelésben részesültek (szájon át adva 2 mg/ttkg/nap dózisban 12 hónapon keresztül, majd 1,5 mg/ttkg/nap dózisban 6 hónapon keresztül, végül 1 mg/ttkg/nap dózisban 4 hónapon keresztül (22 hónap után a kezelést leállították)). A prednizon dózisát csökkentették, majd alacsony dózison (kb. 5 mg/nap) tartották a randomizálást követően legalább 18 hónapig. A 18 hónap után a vizsgálóorvos belátása szerint dönthetett a prednizon dózisának csökkentéséről és a prednizon-kezelés elhagyásáról.

Minden beteget a 28. hónapig követték (az utolsó MabThera-infúzió után 10, illetve az utolsó azatioprin-dózis után 6 hónapig). Minden olyan betegnél, akinél a CD4+ T-lymphocyták száma kisebb volt, mint $250/\text{mm}^3$ kötelező volt a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia profilaxis.

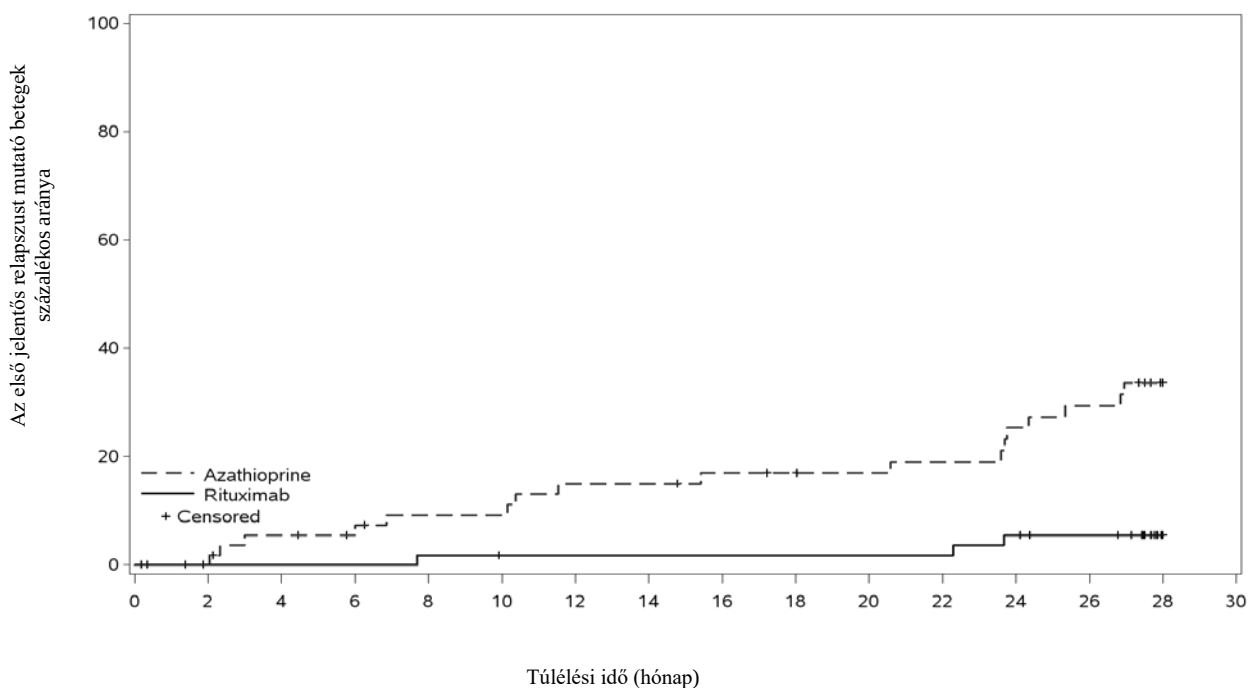
Az elsődleges eredményességi mutató a jelentős relapszusok aránya volt a 28. hónapban.

Eredmények

A 28. hónapban a MabThera-csoportban 3 betegnél (5%) fordult elő jelentős relapszus (amelyet a vasculitis aktivitás olyan klinikai és/vagy laboratóriumi jeleinek ismételt megjelenésében határoztak meg ([BVAS] >0), amely szervleálláshoz vagy károsodáshoz vezethet, illetve életveszélyes is lehet), az azatioprin-csoportban pedig 17 betegnél (29%) ($p=0,0007$). Kisebb relapszus (nem életveszélyes és súlyos szervi károsodást nem okozó) a MabThera-csoportban 7 (12%), az azatioprin-csoportban 8 (14%) betegnél fordult elő.

A kumulatív incidenciagörbék azt mutatták, hogy azoknál a betegeknél, akik MabThera-kezelésben részesültek, az első jelentős relapszusig eltelt idő a 2. hónaptól kezdve hosszabb volt, és ez a különbség a 28. hónapig fennmaradt (3. ábra).

3. ábra: Az első jelentős relapszus kumulatív incidenciája az idő függvényében



A jelentős relapszust mutató betegek száma															
Azatioprin	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
Kockázatnak kitett betegek száma															
Azathioprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Megjegyzés: A betegeket, akiknél nem fordult elő esemény, a 28. hónapban bírálták el.

Laboratóriumi értékelések

A fenntartó terápiával végzett klinikai vizsgálatban összesen 6/34 (18%) MabThera-kezelésben részesült betegnél alakult ki ADA. Az ADA jelenléte a fenntartó terápiával végzett klinikai vizsgálatban nem gyakorolt trendszerű vagy nyilvánvaló negatív hatást a biztonságosságra vagy a hatásosságra.

Gyermekek és serdülők

A WA25615 (PePRS) egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykarú, nem kontrollos vizsgálat volt, amelyben 25, súlyos, aktív GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermek és serdülő (≥ 2 és < 18 éves kor közötti) vett részt. A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 14 év volt (tartomány: 6–17 év), és a betegek többsége (20/25 [80%]) nőnemű volt. Kiinduláskor összesen 19 betegnél (76%) állt fenn GPA, és 6 betegnél (24%) állt fenn MPA. A vizsgálatba való belépéskor 18 betegnek (72%) volt újonnan diagnosztizált betegsége (13 GPA-ban és 5 MPA-ban szenvedő beteg), és 7 betegnek volt relabáló betegsége (6 GPA-ban és 1 MPA-ban szenvedő beteg).

A vizsgálat egy kezdeti, 6 hónapig tartó remisszióindukciós fázisból és az azt követő legalább 18 hónapos utánpótlásból állt, összesen legfeljebb 54 hónapig (4,5 évig). A betegeknek legalább 3 dózis iv. metilprednizolont (naponta 30 mg/ttkg, legfeljebb napi 1 g) kellett kapniuk az első iv. MabThera-infúzió előtt. Klinikailag indokolt esetben lehetőség volt az iv. metilprednizolon további napi dózisainak alkalmazására (legfeljebb három dózis). A remisszióindukciós kezelés négy, heti egyszeri, 375 mg/testfelszín- m^2 dózisban, az 1., 8., 15. és 22. vizsgálati napon alkalmazott iv. MabThera infúzióból állt, kombinációban adva napi 1 mg/ttkg (maximum napi 60 mg) *per os* prednizolonnal vagy prednizonnal, amelyet a 6. hónapra napi 0,2 mg/ttkg minimum dózissal (maximum napi 10 mg) csökkentettek. A remisszióindukciós fázis után, a 6. hónapban vagy azt követően, a vizsgáló döntése alapján a betegek további MabThera infúziókat kaphattak a PVAS alapján meghatározott remisszió fenntartása és a betegségaktivitás kontrollálása céljából (beleértve a progresszív betegséget vagy fellángolást) vagy hogy elérik az első remissziót.

Mind a 25 beteg megkapta mind a négy, heti egyszeri iv. infúziót a 6 hónapos remisszióindukciós fázisban. A 25-ből összesen 24 beteg vett részt legalább 18 hónapig a követési szakaszban.

A vizsgálat célkitűzése a MabThera biztonságosságának, farmakokinetikai paramétereinek és hatásosságának értékelése volt GPA-ban és MPA-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (≥ 2 és < 18 éves kor közötti). A vizsgálat hatásossági végpontjai feltáró jellegűek voltak, és azokat elsősorban a gyermekgyógyászati vasculitis aktivitási pontszám (Pediatric Vasculitis Activity Score, PVAS) alapján értékelték (21. táblázat).

Kumulatív glükokortikoid-dózis (iv. és per os) a 6. hónapban:

A WA25615 vizsgálatban 25 betegből 24 (96%) elérte a per os glükokortikoid-dóziscsökkentést napi 0,2 mg/ttkg dózusra (vagy kevesebb vagy egyenlő mint napi 10 mg, amelyik kevesebb volt) a 6. hónapra vagy a 6. hónap során a protokoll által meghatározott fokozatos *per os* szteroid-dóziscsökkentés alapján.

A teljes *per os* glükokortikoid-alkalmazás mediánjának csökkenését figyelték meg az 1. héttől (medián=45 mg prednizon-ekvivalens dózis [IQR: 35–60]) a 6. hónapig (medián=7,5 mg [IQR: 4–10]), amely a 12. hónapban (medián=5 mg [IQR: 2–10]) és a 18. hónapban (medián=5 mg [IQR: 1–5]) is fennmaradt.

Utánkövető kezelés

A vizsgálat teljes időtartama alatt a betegeknek beadott MabThera infúziók száma 4 és 28 között volt (4,5 évig [53,8 hónap]). A betegek legfeljebb $375 \text{ mg/m}^2 \times 4$ MabThera-t kaptak megközelítőleg 6 havonta a vizsgáló orvos megítélése alapján. A 25 betegből összesen 17 (68%) beteg kapott további rituximab-kezelést a 6. hónapban vagy azután a vizsgálat lezárásáig, ebből a 17 betegből 14 kapott további rituximab-kezelést a 6. és a 18. hónap között.

21. táblázat: WA25615 (PePRS) vizsgálat – PVAS szerinti remisszió az 1., 2., 4., 6., 12. és 18. hónapban

Klinikai vizsgálati vizit	A PVAS-remisszióban* lévő reszponderek száma (válaszarány [%]) n=25	95%-os CI ^a
1. hónap	0	0,0%–13,7%
2. hónap	1 (4,0%)	0,1%–20,4%
4. hónap	5 (20,0%)	6,8%–40,7%
6. hónap	13 (52,0%)	31,3%–72,2%
12. hónap	18 (72,0%)	50,6%–87,9%
18. hónap	18 (72,0%)	50,6%–87,9%
*PVAS-remisszió: 0 értékű PVAS és a glükokortikoid sikeres csökkentése napi 0,2 mg/ttkg-ig (vagy napi 10 mg-ig, amelyik kisebb) az értékelési időpontban. ^a A hatásossági végpontok feltáró jellegűek, formális statisztikai próbát ezekre a végpontokra nem végeztek A MabThera-kezelés ($375 \text{ mg/m}^2 \times 4$ infúzió) a 6. hónapig minden betegnél azonos volt. A 6. hónap után az utánkövető kezelés a vizsgáló orvos megítélése alapján történt.		

Laboratóriumi értékelések

25-ből 4 betegnél (16%) alakult ki ADA a teljes vizsgálati időszak során. A korlátozott adatok szerint az ADA-pozitív betegknél nem figyeltek meg semmilyen trendet a nemkívánatos hatások tekintetében.

A gyermekekkel és serdülőkkel végzett GPA és MPA klinikai vizsgálatokban az ADA jelenléte miatt nem volt nyilvánvaló tendencia vagy negatív hatás a biztonságosság vagy a hatásosság tekintetében.

Az Európai Gyógyszerügynökség a súlyos, aktív GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő <2 éves korú gyermekek esetén eltekint a MabThera vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

Klinikai hatásosság és biztonságosság pemphigus vulgarisban

PV 1. vizsgálat (ML22196)

Ebben a randomizált, nyílt, kontrolllos, multicentrikus vizsgálatban a rövidtávú, alacsony dózisú glükokortikoid (prednizon) terápiával kombinált MabThera hatásosságát és biztonságosságát újonnan diagnosztizált, közepesen súlyos vagy súlyos pemphigusban (74 pemphigus vulgaris [PV] és 16 pemphigus foliaceus [PF]) szenvedő betegeknél értékelték. A betegek életkora 19 és 79 év között volt, és a pemphigus miatt korábbi kezelésben nem részesültek. A betegség Harman-féle kritériumok szerint meghatározott súlyossága alapján a PV-populációban, a MabThera-csoportban 5 (13%), a standard prednizon-csoportban pedig 3 (8%) beteg közepesen súlyos betegségben, továbbá a MabThera-csoportban 33 (87%), a standard dózisú prednizon-csoportban szintén 33 (92%) beteg súlyos betegségben szenvedett.

A betegeket a betegség kiindulási súlyossága (közepes vagy súlyos) szerint stratifikálták, és 1:1 arányban randomizálták a MabThera- és alacsony dózisú prednizon-kezelésre, vagy a standard dózisú prednizon-kezelésre. A MabThera-csoportba randomizált betegek egy 1000 mg dózisú kezdő, intravénás MabThera infúziót kaptak az 1. vizsgálati napon, közepesen súlyos betegségben 0,5 mg/ttkg/nap dózisú orális prednizonnal kombinálva, melyet 3 hónap alatt fokozatosan lecsökkentettek, súlyos betegségben pedig 1 mg/ttkg/nap dózisú orális prednizonnal kombinálva, melyet 6 hónap alatt fokozatosan lecsökkentettek, majd egy második 1000 mg dózisú intravénás infúziót kaptak a 15. vizsgálati napon. A 12. és a 18. hónapban a betegek egy 500 mg dózisú fenntartó MabThera infúziót kaptak. A standard dózisú prednizon-csoportba randomizált, közepesen súlyos betegségben szenvedő betegek kezdő dózisként 1 mg/ttkg/nap orális prednizont kaptak, 12 hónap alatt fokozatosan lecsökkentve, a súlyos betegségben szenvedő betegek pedig kezdő dózisként 1,5 mg/ttkg/nap orális prednizont kaptak, 18 hónap alatt fokozatosan lecsökkentve. A MabThera-csoportban lévő relapszusos betegek egy további 1000 mg dózisú MabThera infúziót kaphattak, újraindított vagy megemelt dózisú prednizonnal kombinálva. A fenntartó kezelésként és a relapszus esetén alkalmazott infúziót legkorábban 16 héttel az előző infúzió után adták be.

A vizsgálat elsődleges célkitűzése a 24. hónapban elért teljes remisszió (teljes epithelizáció és az új és/vagy már meglévő léziók hiánya) volt, legalább két hónap prednizon-terápia mentes időszakot követően (CROff $\geq$ 2 hónap).

A PV 1. vizsgálat eredményei

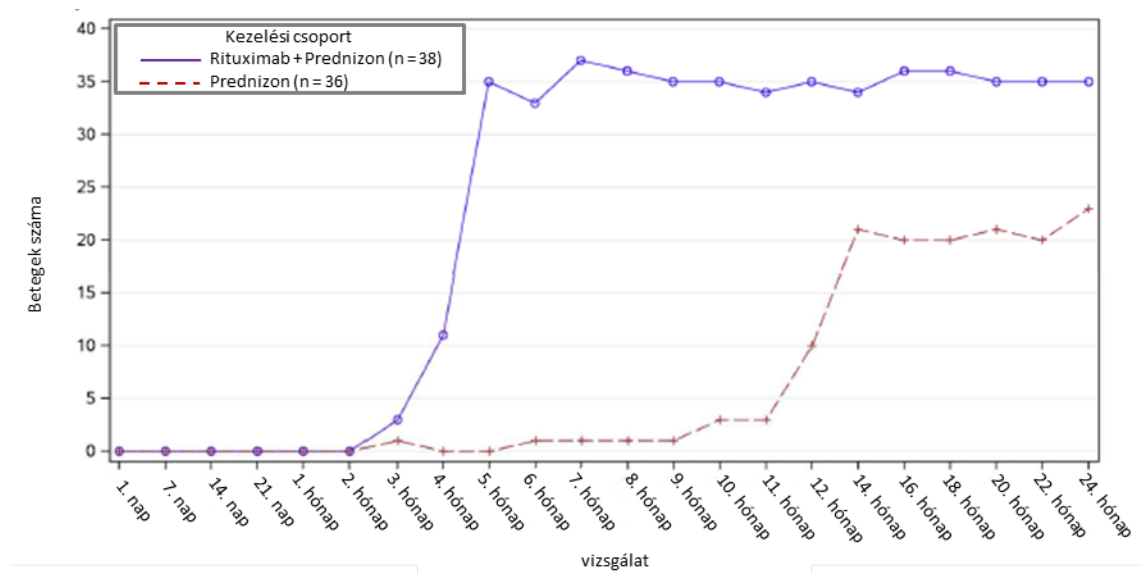
A vizsgálat PV-ben szenvedő betegeknél a MabThera és alacsony dózisú prednizon-kezelés statisztikailag szignifikáns eredményt mutatott a standard dózisú prednizonnal szemben, a CROff $\geq$ 2 hónap 24. havi elérése tekintetében (lásd 22. táblázat).

22. táblázat A 24. hónapban kortikoszteroid-terápia nélkül két hónapja vagy hosszabb ideje teljes remisszióban lévő PV-betegek százalékos aránya (beválasztás szerinti populáció - PV)

	Rituximab + prednizon N=38	Prednizon N=36	p-érték ^a	95%-os CI ^b
Válaszadók száma (válaszarány [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	<0,0001	61,7% (38,4–76,5)
^a A p-érték Fisher-féle egzakt próbából származik mid-p korrekcióval				
^b A 95%-os konfidenciaintervallum a Newcombe-intervallummal korrigálva				

Azoknak a betegeknek a számát, akik rituximab- és alacsony dózisú prednizon-terápiában részesültek, beleértve azokat is, akiknél a prednizon-kezelést leállították, vagy minimális prednizon-kezelést kaptak (a napi prednizon dózis 10 mg vagy alacsonyabb), összehasonlítva a standard dózisú prednizon-kezelésben részesülő betegek számával a 24 hónapos kezelési időszak során, az eredmény a MabThera szteroid-megtakarító hatását mutatta (lásd 4. ábra).

4. ábra: Azoknak a betegeknek a száma, akiknél a kortikoszteroid-kezelést leállították, vagy minimális kortikoszteroid-kezelést kaptak, az idő függvényében



Post hoc retrospektív laboratóriumi értékelések

Összesen 19/34 (56%) MabThera-val kezelt PV-betegnél mutattak ki ADA-pozitivitást a 18. hónapig. Az ADA kialakulásának klinikai jelentősége nem ismert a MabThera-val kezelt PV-ben szenvedő betegeknél.

PV 2. vizsgálat (WA29330)

Egy randomizált, kettős vak, maszkírozott, aktív komparátoros, multicentrikus vizsgálatban a MabThera és a mikofenolát-mofetil (MMF) hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze és értékelték közepes és súlyos állapotú PV-ben szenvedő betegeknél, akiket 60–120 mg/nap vagy ezzel ekvivalens (1,0-1,5 mg/ttkg/nap) dózisú orális prednizonnal kezeltek a vizsgálatba való bevonáskor, és fokozatosan 60 vagy 80 mg/nap dózisra csökkentették az 1. napra. A betegek PV diagnózisát megerősítették az előző 24 hónapban, és bizonyítottan közepes vagy súlyos állapotúak voltak (meghatározás szerint: összes PDAI [Pemphigus Disease Area Index] aktivitási eredmény ≥ 15).

Százharmincöt beteget randomizáltak 1000 mg-os MabThera-kezelésre, melyet az 1. napon, a 15. napon, a 24. héten és a 26. héten alkalmaztak vagy orális MMF-kezelésre 2 g/nap dózisban

52 héten át, 60 vagy 80 mg orális prednizonnal kombinálva azzal a céllal, hogy fokozatosan 0 mg/napra csökkentsék a prednizon dózisát a 24. hétre.

Az elsődleges hatásossági célkitűzés ebben a vizsgálatban a MabThera és az MMF hatásosságának összehasonlítása volt az 52. héten a fenntartott teljes remisszió elérésben, amit a laesiók gyógyulásaként határoztak meg új aktív laesiók nélkül (azaz PDAI aktivitási eredmény: 0) miközben 0 mg/nap vagy ezzel ekvivalens prednizont alkalmaztak, és fenntartották ezt a választ legalább 16 egymást követő héten át az 52 hetes kezelési időtartam alatt.

A PV 2. vizsgálat eredményei

A vizsgálat igazolta a PV-ben szenvedő betegek körében a MabThera előnyét az MMF-el fokozatos dóziscsökkentéssel kombinációban alkalmazott orális kortikoszteroidokkal szemben, a kortikoszteroid-mentes komplett remisszió (CROff kortikoszteroid) ≥ 16 hét elérésében az 52. héten (23. táblázat). A betegek többsége a módosított beválasztás szerinti (mITT) populációban újonnan diagnosztizált volt (74%), és a betegek 26%-ának volt már felállított diagnózisa (a betegség ideje ≥ 6 hónap, és PV-re kaptak már előzetes kezelést).

23. táblázat Az 52. héten kortikoszteroid-terápia nélkül 16 hete vagy hosszabb ideje fenntartott teljes remisszióban lévő PV-betegek százalékos aránya (módosított beválasztás szerinti populáció)

	MabThera (N=62)	MMF (N=63)	különbség (95%-os CI)	p-érték
Válaszadók száma (válaszarány [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%–45,15%)	<0,0001
Újonnan diagnosztizált betegek	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Felállított diagnózissal rendelkező betegek	6 (42,9%)	2 (10,5%)		
MMF = mikofenolát-mofetil. CI = konfidenciaintervallum. Újonnan diagnosztizált betegek = a betegség ideje <6 hónap vagy nem kaptak előzetes kezelést PV-re. Felállított diagnózissal rendelkező betegek = a betegség ideje ≥ 6 hónap és kaptak már előzetes kezelést PV-re. A p-értékhez Cochran–Mantel–Haenszel-tesztet használtak.				

Minden másodlagos paraméter analízise (beleértve a kumulatív orális kortikoszteroid-dózist, a betegség-fellángolások teljes számát és az egészséggel összefüggő életminőség változását, melyet a Bőrgyógyászati Életminőség Index-szel [Dermatology Life Quality Index] mértek) igazolta a MabThera statisztikailag szignifikáns eredményeit az MMF-el szemben. A másodlagos végpontok tesztje kontrollálva volt multiplicitás miatt.

Glükokortikoid-expozíció

A kumulatív orális kortikoszteroid-dózis szignifikánsan alacsonyabb volt a MabThera-val kezelt betegeknél. A medián (min, max) kumulatív prednizondózis az 52. héten 2775 mg volt (450–22180) a MabThera csoportban, míg 4005 mg (900–19920) az MMF-csoportban ($p=0,0005$).

Betegségfellángolások

A MabThera-val kezelt csoportjában a teljes betegségfellángolási szám szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az MMF-csoportban (6 vs. 44, $p<0,0001$), és a MabThera-csoportban kevesebb volt az olyan beteg is, akinek volt legalább egy betegségfellángolása (8,1% vs. 41,3%).

Laboratóriumi értékelések

Az 52. hétre a 63 MabThera-val kezelt PV-ben szenvedő betegből összesen 20-nál (31,7%) (19 kezeléssel indukált és 1 kezeléssel erősített) lett pozitív a gyógyszer elleni antitest- (ADA) teszt. Az ADA megjelenésének nem volt nyilvánvaló negatív hatása a biztonságosságra és hatásosságra a PV 2. vizsgálatban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Non-Hodgkin-lymphoma felnőtteknél

Kétszázkilencvennyolc olyan, NHL-ben szenvedő beteg populáció farmakokinetikai analízise alapján, akik egyszer vagy többször kaptak MabThera infúziót önmagában vagy CHOP terápiával kombinálva (az alkalmazott MabThera dózisok 100-500 mg/m² között voltak), a típusos populációs becsült érték a rituximab nem-specifikus clearance-re (CL₁) vonatkozóan 0,14 l/nap, a specifikus clearance-re (CL₂) vonatkozóan - melyet valószínűleg a B sejtek vagy a tumor terhelés befolyásolhat - 0,59 l/nap, és a megoszlási térfogat centrális kompartmentjére (V₁), vonatkozóan 2,7 l volt. A MabThera becsült medián terminális eliminációs felezési ideje 22 nap (tartomány 6,1 – 52 nap) volt. A kiindulási CD19-pozitív sejtszám és a mérhető tumorléziók nagysága bizonyos mértékben hozzájárult a MabThera CL₂ variabilitásához, 161 olyan beteg adatai alapján, akiket 375 mg/m² dózissal, intravénás infúzióban kezeltek 4 hétig, hetente egyszer. A nagyobb CD19-pozitív sejtszámmal vagy tumor léziókkal rendelkező betegek CL₂ értéke magasabb volt. Azonban a CL₂ inter-individuális variabilitásának jó része megmaradt a CD19-pozitív sejtszámmal és a tumor lézió méretével történő korrekció után is. A V₁ a testfelszíntől és a CHOP terápiától függően változott. A V₁ ilyen variabilitása (27,1% és 19,0%), melyhez hozzájárult a testfelszín nagysága (1,53–2,32 m²) és az egyidejű CHOP terápia is, viszonylag kicsi volt. A kor, a nem és a WHO teljesítmény státus nem befolyásolta a MabThera farmakokinetikáját. Ez az analízis azt igazolja, hogy a MabThera dózis módosítása, bármelyik vizsgált változó figyelembevételével, várhatóan nem csökkenti jelentősen a farmakokinetikai variabilitást.

MabThera-t 375 mg/m² dózisban alkalmaztak, intravénás infúzióban, hetente egyszer 4 alkalommal 203 olyan NHL-ben szenvedő betegnél, akiket korábban még nem kezeltek MabThera-val, és így az átlag C_{max} a negyedik infúzió után 486 µg/ml volt (tartomány 77,5–996,6 µg/ml). A rituximab kimutatható volt a betegek szérumában az utolsó kezelés befejezése után 3-6 hónappal.

Amikor a MabThera-t 375 mg/m² dózisban, intravénás infúzióban alkalmazták hetente egyszer, 8 alkalommal 37, NHL-ben szenvedő betegnél, az átlag C_{max} minden egymást követő infúzió után növekedett, az átlag 243 µg/ml-ről kiindulva (tartomány 16-582 µg/ml) 550 µg/ml-re (tartomány 171–1177 µg/ml) emelkedett a nyolcadik infúzió után.

A MabThera farmakokinetikai profilja, 375 mg/m² dózist 6 infúzióban adva 6 ciklus CHOP-kemoterápiával kombinálva, hasonló volt az önmagában adott MabThera profiljához.

DLBCL/BL/BAL/BLL gyermek- és serdülőkorú betegeknél

A DLBCL/BL/BAL/BLL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek klinikai vizsgálatában a farmakokinetikát egy legalább 3 éves betegből álló, 35 fős alcsoportban vizsgálták. A farmakokinetika összehasonlítható volt a két korcsoport (≥3–<12 évesek, illetve ≥12–<18 évesek) között. Miután mindkét indukciós ciklus (1. és 2. ciklus) során két-két iv. MabThera 375 mg/m² infúziót adtak be, amelyet egy-egy MabThera 375 mg/m² iv. infúzió követett a konszolidáló ciklusokban (3. és 4. ciklus), a maximális koncentráció a negyedik infúzió (2. ciklus) után volt a legmagasabb 347 mikrogramm/ml-es mértani átlaggal; ezután alacsonyabb maximumkoncentráció-mértani átlagok alakultak ki (4. ciklus: 247 mikrogramm/ml). Ezzel az adagolási renddel fennmaradtak a mélyponti szintek (mértani átlagok: 41,8 mikrogramm/ml (adagolás előtt a 2. ciklusban; 1 ciklus után), 67,7 mikrogramm/ml (adagolás előtt a 3. ciklusban; 2 ciklus után) és 58,5 mikrogramm/ml (adagolás előtt a 4. ciklusban; 3 ciklus után)). Az eliminációs felezési idő mediánja 3 éves és idősebb gyermek- és serdülőkorú betegeknél 26 nap volt.

A MabThera DLBCL/BL/BAL/BLL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknek megfigyelt farmakokinetikai jellemzői hasonlóak voltak az NHL-ben szenvedő felnőtt betegeknek megfigyeltéhez.

A ≥ 6 hónapostól < 3 éves korig terjedő korcsoport esetén nincs elérhető farmakokinetikai adat, azonban a populációs farmakokinetikai becslés azt támasztja alá, hogy a szisztémás expozíció (AUC , C_{min}) hasonló ebben a korcsoportban, mint a ≥ 3 éves korcsoportban (24. táblázat). Az alacsonyabb időbeli clearance miatt a kisebb kiinduló tumormérethez magasabb expozíció társul, mindazonáltal a különböző tumorméretek hatása a szisztémás expozícióra abban az expozíciós tartományban maradt, ami hatásos volt és elfogadható biztonságossági profillal rendelkezett.

24. táblázat Becsült farmakokinetikai paraméterek rituximab adagolási rendet követően DLBCL/BL/BAL/BLL-ben szenvedő gyermek- és serdülő korú betegeknek

Korcsoport	≥ 6 hónapostól < 3 éves	≥ 3 -tól < 12 éves	≥ 12 -től < 18 éves
C_{min} (mikrogramm/ml)	47,5 (0,01–179)	51,4 (0,00–182)	44,1 (0,00–149)
AUC_{1-4} ciklus (mikrogramm*nap/ ml)	13501 (278–31070)	11609 (135–31157)	11467 (110–27066)

Az eredmények mediánként vannak feltüntetve (min – max); A C_{min} a 4. ciklus adása előtt.

Chronicus lymphocytás leukaemia

A MabThera-t intravénás infúzióban alkalmazták 375 mg/m^2 dózisban az első ciklus során, amit 500 mg/m^2 -re emeltek, és 5 cikluson át ebben a dózisban adták, fludarabinnal és ciklofoszfamiddal kombinálva CLL-ben szenvedő betegek esetében. Az átlag C_{max} ($N=15$) 408 µg/ml volt (tartomány $97\text{--}764 \text{ µg/ml}$) az ötödik 500 mg/m^2 -es infúzió után és az átlag terminális felezési idő 32 nap (tartomány 14–62 nap).

Rheumatoid arthritis

A két hét különbséggel adott két 1000 mg -os MabThera intravénás infúzió után az átlagos terminális felezési idő 20,8 nap (tartomány: 8,58–35,9 nap), az átlagos szisztémás clearance $0,23 \text{ l/nap}$ (tartomány: $0,091\text{--}0,67 \text{ l/nap}$) és az átlagos egyensúlyi megoszlási térfogat $4,6 \text{ l}$ (tartomány: $1,7\text{--}7,51 \text{ l}$) volt. Ugyanezeknek az adatoknak a populációs farmakokinetikai analízise során hasonló átlagos értékeket kaptak a szisztémás clearance-re és a felezési időre ($0,26 \text{ l/nap}$ és 20,4 nap) vonatkozóan. A populációs kinetikai analízis kimutatta, hogy a testfelszín (body surface area, BSA) és a nem voltak a legfontosabb kovariánsok, melyek a farmakokinetikai paraméterek inter-individuális változékonyságát magyarázták. A testfelszín szerinti korrekciót követően a férfiaknál nagyobb volt a megoszlási térfogat és a clearance-ük is gyorsabb volt, mint a nőbetegeké. A nemtől függő farmakokinetikai különbségek klinikailag nem jelentősek, ezért dózismódosításra nincs szükség. Vese- vagy májbetegeken nyert farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

A rituximab farmakokinetikáját két 500 mg -os és 1000 mg -os intravénás dózis beadását követő 1. és 15. napon értékelték négy vizsgálatban. A vizsgált behatárolt dózistartományban a rituximab farmakokinetikája mindegyik vizsgálatban a dózissal lineárisan változott. Az első infúzió után a szérumszint-rituximab átlagos C_{max} -értéke a $2 \times 500 \text{ mg}$ -os dózishoz $157\text{--}171 \text{ µg/ml}$, a $2 \times 1000 \text{ mg}$ -os dózishoz pedig $298\text{--}341 \text{ µg/ml}$ volt. A második infúzió után az átlagos C_{max} -érték a $2 \times 500 \text{ mg}$ -os dózishoz $183\text{--}198 \text{ µg/ml}$, a $2 \times 1000 \text{ mg}$ -os dózishoz pedig $355\text{--}404 \text{ µg/ml}$ volt. Az átlagos terminális felezési idő $2 \times 500 \text{ mg}$ -os adagnál 15-16 nap, a $2 \times 1000 \text{ mg}$ -os dózishoz pedig 17–21 nap volt. Mindkét dózishoz az átlagos C_{max} -érték a második infúzió után 16–19%-kal volt magasabb, mint az első infúzió után.

A rituximab ismételt kezelés során mutatott farmakokinetikáját a második ciklusban két-két 500 mg-os és 1000 mg-os intravénás dózis beadását követően értékelték. Az első infúzió után a szérumban rituximab átlagos C_{max} -értéke a 2×500 mg-os dózishoz 170–175 µg/ml, a 2×1000 mg-os dózishoz pedig 317–370 µg/ml volt. A második infúzió után az átlagos C_{max} -érték a 2×500 mg-os dózishoz 207 µg/ml, a 2×1000 mg-os dózishoz pedig 377–386 µg/ml volt. Az átlagos terminális felezési idő a második kezelési ciklus második infúziója után a 2×500 mg-os dózishoz 19 nap, a 2×1000 mg-os dózishoz pedig 21–22 nap volt. A rituximab farmakokinetikai paraméterei a két kezelési ciklus során hasonlóak voltak.

Az anti-TNF-kezelésre nem megfelelő módon reagáló betegeknél, ugyanazon adagolási séma után (2×1000 mg MabThera intravénásan, kéthetes intervallummal adva), a farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak, az átlagos maximális szérumban koncentráció 369 µg/ml és az átlagos terminális felezési idő 19,2 nap volt.

Polyangiitis granulomatosa (GPA) és mikroszkópos polyangiitis (MPA)

Felnőtt betegek

A 97, polyangiitis granulomatosa és mikroszkópos polyangiitisben szenvedő beteggel végzett farmakokinetikai analízis alapján azoknál, akik 375 mg/m² MabThera-t kaptak hetente egyszer, összesen négy dózisban, a becsült medián eliminációs felezési idő 23 nap volt (tartomány: 9–49 nap). A rituximab átlagos clearance-e és megoszlási térfogata sorrendben 0,313 l/nap (tartomány: 0,116–0,726 l/nap) és 4,50 l (tartomány: 2,25–7,39 l) egyenként. Az első 180 nap alatt a maximális koncentráció (C_{max}), a 180. napi minimum koncentráció (C_{180}) és a 180. nap utáni (AUC₁₈₀) kumulatív görbe alatti terület (medián [tartomány]) 372,6 (252,3–533,5) mikrogramm/ml; 2,1 (0–29,3) mikrogramm/ml és 10302 (3653–21874) mikrogramm/ml*nap voltak. A GPA-ban és MPA-ban szenvedő felnőtt betegeknél a rituximab farmakokinetikai paraméterei a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél megfigyeltékhez hasonlóak.

Gyermekek és serdülők

A 25 GPA-ban és MPA-ban szenvedő gyermek- és serdülő korú (6–17 éves) betegben végzett populációs farmakokinetikai analízis alapján azoknál, akik 375 mg/m² MabThera-t kaptak hetente egyszer, összesen négy dózisban, a becsült medián terminális eliminációs felezési idő 22 nap volt (tartomány: 11–42 nap). A rituximab átlagos clearance-e és megoszlási térfogata 0,221 l/nap (tartomány: 0,0996–0,381 l/nap) és 2,27 l (tartomány: 1,43–3,17 l) volt. Az első 180 nap alatt a maximális koncentráció (C_{max}), a 180. napi minimumkoncentráció (C_{180}) és a 180. nap utáni (AUC₁₈₀) kumulatív görbe alatti terület (medián [tartomány]) 382,8 (270,6–513,6) mikrogramm/ml; 0,9 (0–17,7) mikrogramm/ml és 9787 (4838–20446) mikrogramm/ml*nap voltak. A rituximab farmakokinetikai paraméterei GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő gyermekek és serdülők körében hasonlóak voltak a GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő felnőtteknél megfigyeltékhez, miután figyelembe vették a testfelszínnek a clearance és az eloszlási térfogat paraméterekre gyakorolt hatását.

Pemphigus vulgaris

Az 1., 15., 168. és 182. napon MabThera 1000 mg-mal kezelt PV-ben szenvedő felnőtt betegek farmakokinetikai paramétereit a 25. táblázat foglalja össze.

25. táblázat Populációs farmakokinetikai paraméterek a PV 2. vizsgálatban PV-ben szenvedő felnőtt betegeknel

Paraméter	Infúziós ciklus	
	1000 mg-os 1. ciklus 1. és 15. nap N=67	1000 mg-os 2. ciklus 168. és 182. nap N=67
Terminális felezési idő (nap) Medián (Tartomány)	21,0 (9,3–36,2)	26,5 (16,4–42,8)
Clearance (l/nap) Átlag (Tartomány)	391 (159–1510)	247 (128–454)
Centrális megoszlási térfogat (l) Átlag (Tartomány)	3,52 (2,48–5,22)	3,52 (2,48–5,22)

Az első két rituximabdózis után (az 1. és 15. napon az 1. ciklushoz kapcsolódóan) a rituximab PK-paraméterei PV-ben szenvedő betegeknel hasonlóak voltak, mint a GPA/MPA-ban és RA-ban szenvedő betegeknel. Az utolsó két alkalmazást követően (a 168. és 182. napon a 2. ciklushoz kapcsolódóan) a rituximab clearance-e csökkent, miközben a centrális megoszlási térfogat változatlan maradt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A rituximab nagyfokú specificitást mutatott a B-sejteken lévő CD20 antigénre. A toxicitás vizsgálatok cynomolgus majmokon kizárólag a B-sejtek várt farmakológiai csökkenését okozták a perifériás vérben és a nyirokszövetben.

Fejlődés-toxicitási vizsgálatokat végeztek cynomolgus majmokon, legfeljebb 100 mg/ttkg dózisok alkalmazásával (a 20–50 gesztációs napokon adva), melyekben nem figyeltek meg rituximab által kiváltott, magzatra gyakorolt toxikus hatást. Megfigyeltek azonban dóziszfüggő farmakológiai B-sejt depléciót a magzatok lymphoid szerveiben, ami posztnatálisan is fennmaradt és az IgG-szint csökkenésével járt együtt az érintett újszülött állatokon. A B-sejtek száma a születés után 6 hónapon belül normalizálódott, és nem csökkentette az immunizálásra adott reakciót.

Nem végeztek standard mutagenitási vizsgálatokat, mivel ezek a vizsgálatok nem relevánsak ennél a molekulánál. Hosszútávú karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek állatokon a rituximabbal. Nem vizsgálták specifikusan a rituximab termékenységre gyakorolt hatását. Általános toxicitási vizsgálatokban cynomolgus majmokon nem észleltek a hím vagy nőstény reproduktív szervekre gyakorolt negatív hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Trinátrium-citrát (E331)
poliszorbát 80 (E433)
nátrium-klorid
nátrium-hidroxid (a pH beállításához) (E524)
sósav (a pH beállításához) (E507)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem figyeltek meg inkompatibilitást a MabThera és a polivinil-klorid vagy polietilén infúziós tartály vagy szerelék között.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Hígított gyógyszer

- Aszeptikus körülmények között, nátriumklorid-oldattal történő hígítást követően
A 0,9%-os nátriumklorid-oldattal elkészített MabThera infúziós oldat 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva 30 napig, illetve legfeljebb 30 °C-on tárolva még további 24 órán keresztül fizikailag és kémiaiilag stabil.
- Aszeptikus körülmények között, D-glükóz-oldattal történő hígítást követően
Az 5%-os D-glükóz-oldattal elkészített MabThera infúziós oldat 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva 24 óráig, illetve szobahőmérsékleten tárolva még további 12 órán keresztül fizikailag és kémiaiilag stabil.

Az elkészített infúziós oldatot mikrobiológiai szempontból nézve azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a tárolási idő és körülmények betartása a felhasználó felelőssége, és általában nem lehet hosszabb 24 óránál 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva, kivéve, ha az oldat készítése validált és ellenőrzött aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

MabThera 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

Butil-gumidugóval ellátott, átlátszó I. típusú injekciós üveg, mely 100 mg rituximabot tartalmaz 10 ml-ben. Egy csomagolási egységben 2 injekciós üveg van.

MabThera 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

Butil-gumidugóval ellátott, átlátszó I. típusú injekciós üveg, mely 500 mg rituximabot tartalmaz 50 ml-ben. Egy csomagolási egységben 1 injekciós üveg van.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A MabThera steril, tartósítószer mentes, pirogén mentes oldat, egyszerhasználatos injekciós üvegben található.

A MabThera elkészítéséhez steril tűt és fecskendőt kell használni. A szükséges mennyiségű MabThera-t aszeptikus körülmények között kell felszívni, majd fel kell hígítani a számított (1–4 mg/ml) koncentrációra egy infúziós tartályban, mely steril, pirogén mentes, injekcióhoz való

9 mg/ml (0,9%-os) nátriumklorid-oldatot, vagy 5%-os D-glükóz vizes oldatot tartalmaz. Az oldat összekeverése céljából néhányszor óvatosan fel kell fordítani a tartályt, hogy a habzást elkerüljék. Gondoskodni kell az elkészített oldat sterilitásának biztosításáról. Minthogy a gyógyszer nem tartalmaz semmiféle baktérium-ellenes tartósítószert vagy bakteriosztatikus anyagot, aseptikus körülmények között kell dolgozni. A parenterálisan alkalmazott gyógyszereket beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy látható részecskéktől mentesek-e, illetve tapasztalható-e elszíneződés.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

MabThera 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
EU/1/98/067/002

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. június 2.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. május 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

MabThera 1400 mg szubkután oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

120 mg rituximabot tartalmaz milliliterenként.

1400 mg/11,7 ml rituximabot tartalmaz injekciós üvegenként.

A rituximab géntechnológiával előállított, egér/humán monoklonális kiméra antitest, glikozilált immunglobulin, amely humán IgG1 konstans régiókat és egér könnyű- és nehézlánc-variábilisrégió-szekvenciákat tartalmaz. Az antitestet emlős- (kínaihörcsög-ovarium) sejtszuszenzió-kultúrákban termeltetik, affinitási és ioncserélő kromatográfiával tisztítják, speciális vírusinaktiváló és eltávolító eljárásokat is alkalmazva.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta vagy opálos, színtelen vagy sárgás folyadék, pH-értéke 5,2–5,8, ozmolalitása 300–400 mOsmol/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A MabThera gyógyszerforma felnőtteknél Non-Hodgkin-lymphoma esetén javallott:

A MabThera előzetesen nem kezelt, III.-IV. stádiumú, follicularis lymphomában szenvedő betegek kezelésére javallott, kemoterápiával kombinálva.

A MabThera fenntartó kezelés olyan, follicularis lymphomában szenvedő betegek kezelésére javallott, akik az indukciós terápiára reagáltak.

A MabThera CD20-pozitív, diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin-lymphomás betegek kezelésére javallott CHOP (ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin, prednizolon) kemoterápiával kombinálva.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A MabThera-t tapasztalt orvos szigorú felügyelete mellett, olyan helyen kell beadni, ahol az újraélesztéshez szükséges minden eszköz azonnal rendelkezésre áll (lásd 4.4 pont).

Minden egyes MabThera dózis beadása előtt egy antipiretikumot és egy antihisztamint (pl. paracetamolt és difenhidramint) tartalmazó premedikációt kell alkalmazni.

Mérlegelni kell a glükokortikoid tartalmú premedikációt, amennyiben a non-Hodgkin-lymphoma kezelése során a MabThera-t nem kombinálják glükokortikoid tartalmú kemoterápiával.

Adagolás

A MabThera szubkután gyógyszerformájának ajánlott dózisa felnőtteknél egy fix dózisú, 1400 mg-ot tartalmazó szubkután injekció, függetlenül a beteg testfelszínétől.

A MabThera szubkután injekciók adásának elkezdése előtt minden betegnek egy teljes dózisú MabThera-t kell beadni intravénás infúzió formájában, a MabThera intravénás formájának alkalmazásával (lásd 4.4 pont).

Amennyiben nem sikerült a betegnél egy teljes dózisú MabThera intravénás infúziót beadni a váltást megelőzően, a MabThera-kezelés következő ciklusait az intravénás formával kell folytatni mindaddig, amíg egy teljes intravénás dózist sikerül beadni. Ezért a MabThera szubkután formájára történő váltás csak a kezelés második vagy későbbi ciklusában lehetséges.

Fontos ellenőrizni a gyógyszer címkéjét, hogy a beteg biztosan a megfelelő (intravénás vagy szubkután) gyógyszerformát és hatáserősséget kapja, az orvos által előírtaknak megfelelően.

A MabThera szubkután formája intravénás felhasználásra nem alkalmazható, kizárólag szubkután injekció formájában adható be. Az 1400 mg-os hatáserősség szubkután alkalmazható, kizárólag non-Hodgkin-lymphoma (NHL) kezelésére.

Follicularis non-Hodgkin-lymphoma

Kombinációs kezelés

A MabThera javasolt dózisa kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt vagy relapszusos/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegek indukciós kezelésére: az első ciklusban 375 mg/testfelszín m² intravénás MabThera, majd a további ciklusokban egy MabThera fix-dózisú 1400 mg-os szubkután injekció ciklusonként legfeljebb 8 cikluson keresztül.

A MabThera-t minden kemoterápiás ciklus 1. napján, glükokortikoid tartalmú kezelés esetén a kemoterápia glükokortikoid komponensének beadása után kell alkalmazni.

Fenntartó kezelés

- Korábban nem kezelt follicularis lymphoma

A MabThera szubkután formájának javasolt dózisa fenntartó kezelésként alkalmazva az olyan, korábban nem kezelt follicularis lymphomában szenvedő betegeknél, akik reagáltak az indukciós kezelésre: 1400 mg kéthavonta egyszer alkalmazva (az indukciós terápia utolsó dózisa után 2 hónappal kezdve), a betegség progressziójáig vagy legfeljebb két éven át (összesen 12 alkalmazás).

- Relapszusos/refrakter follicularis lymphoma

A MabThera szubkután formájának javasolt dózisa fenntartó kezelésként alkalmazva olyan relapszusos/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegeknél, akik reagáltak az indukciós kezelésre: 1400 mg háromhavonta egyszer alkalmazva (az indukciós terápia utolsó dózisa után 3 hónappal kezdve) a betegség progressziójáig vagy legfeljebb két éven át (összesen 8 alkalmazás).

Diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma

A MabThera-t CHOP kemoterápiával kell kombinálni. Az ajánlott dózis: az első ciklusban 375 mg/testfelszín m² intravénás MabThera, majd a további ciklusokban egy MabThera fix-dózisú 1400 mg-os szubkután injekció ciklusonként, összesen 8 cikluson keresztül.

A MabThera-t minden kemoterápiás ciklus 1. napján a CHOP glükokortikoid komponensének intravénás infúziója után kell beadni.

A MabThera biztonságossága és hatásossága nem bizonyított más kemoterápiás kombinációban diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma esetén.

Dózismódosítás a kezelés alatt

Nem ajánlott a MabThera dózisának csökkentése. Ha a MabThera-t kemoterápiával kombinálják, a kemoterápiás gyógyszerek szokásos dóziscsökkentését kell alkalmazni (lásd 4.8 pont).

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A MabThera biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

65 éves és annál idősebb betegeknél a dózis módosítására nincs szükség.

Az alkalmazás módja

Szubkután injekciók:

A MabThera 1400 mg-os szubkután gyógyszerformáját csak szubkután injekció formájában szabad beadni kb. 5 percen keresztül. A szubkután injekciós tűt csak közvetlenül az injekció beadása előtt szabad ráhelyezni a fecskendőre, hogy elkerülhető legyen a tű eldugulása.

A MabThera szubkután formáját a hasfal bőre alá kell beadni és soha nem szabad olyan területen alkalmazni, ahol a bőr vörös, véraláfutásos, érzékeny, kemény, illetve anyajegyek vagy hegek területén.

Az injekciót csak a hasfalon lehet alkalmazni, mivel nincsen adat az injekció egyéb helyen történő beadásáról.

A szubkután formával történő MabThera-kezelés során az egyéb szubkután formában alkalmazott gyógyszereket lehetőleg más területen kell beadni.

Ha az injekció adását megszakítják, azt ugyanazon a területen vagy adott esetben más területen lehet folytatni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy egér fehérjével, hialuronidázzal, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont).

Súlyosan legyengült immunrendszerű betegek.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A 4.4 pontban közölt információk a MabThera szubkután gyógyszerformájának jóváhagyott indikációira, a *non-Hodgkin-lymphoma kezelésére* (1400 mg-os hatáserősség) valamint a *Chronicus lymphocytás leukaemia kezelésére* (1600 mg-os hatáserősség) vonatkoznak. Az egyéb indikációkra vonatkozó információk a MabThera intravénás formájának alkalmazási előírásában találhatók.

A MabThera szubkután gyógyszerformájának monoterápiaként történő alkalmazása nem ajánlott a III-IV. stádiumban lévő kemorezisztens, vagy kemoterápia után másodszor vagy többször recidiváló

folliculáris lymphomában szenvedő betegeknel, mert a heti egyszeri szubkután adagolás biztonságossága nem bizonyított.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia

A MabThera alkalmazása a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) fokozott kockázatával járhat. A betegeknel rendszeres időközönként ellenőrizni kell a progresszív multifokális leukoencephalopathiára utaló minden új vagy súlyosbodó neurológiai panaszt vagy tünetet. Amennyiben a progresszív multifokális leukoencephalopathia gyanúja fennáll, a betegség kizárásáig a további adagolást fel kell függeszteni. A klinikusnak értékelni kell a beteg állapotát és el kell dönteni, hogy a tünetek lehetnek-e a neurológiai diszfunkció jelei, és ha igen, utalhatnak-e esetleg a progresszív multifokális leukoencephalopathiára. Neurológussal történő konzultációt is meg kell fontolni, ha klinikailag indokolt.

Kétséges esetekben további vizsgálatok, így MR-vizsgálat, lehetőleg kontrasztanyaggal, a liquor JC-vírus DNS-tesztje és ismételt neurológiai vizsgálat megfontolandók.

Az orvosnak különösen azokra a progresszív multifokális leukoencephalopathiára utaló tünetekre kell figyelnie, amelyeket a beteg esetleg nem vesz észre (pl. kognitív, neurológiai vagy pszichiátriai tünetek). A betegeket is figyelmeztetni kell, hogy tájékoztassák társukat vagy gondviselőjüket a kezelésről, mivel ők felfigyelhetnek olyan tünetekre is, amelyeket a beteg nem észlel.

Amennyiben egy betegnel kialakul a progresszív multifokális leukoencephalopathia, a MabThera alkalmazását véglegesen be kell fejezni.

Legyengült immunrendszerű progresszív multifokális leukoencephalopathiában szenvedő betegeknel az immunrendszer regenerálódását követően stabilizálódást vagy javulást tapasztaltak. Továbbra sem ismert, hogy a progresszív multifokális leukoencephalopathia korai felismerése és a MabThera-kezelés megszakítása hasonlóan stabilizálódáshoz vagy javuláshoz vezet-e.

Infúzióval/alkalmazással kapcsolatos reakciók

MabThera-kezelés során infúzióval/alkalmazással kapcsolatos reakciók fordulhatnak elő. Ezek citokinek és/vagy más kémiai mediátorok felszabadulásával függhetnek össze. Lehetséges, hogy a citokinfelszabadulási szindrómát klinikailag nem lehet megkülönböztetni az akut túlérzékenységi reakcióktól.

Az alábbiakban leírt reakciók, így a citokinfelszabadulási szindróma, a tumorlízis szindróma, valamint az anafilaxiás és túlérzékenységi reakciók nem specifikusan a MabThera beadásának módjával függhetnek össze és a MabThera mindkét gyógyszerformájával megfigyelhetők.

Beszámoltak súlyos, halálos kimenetelű infúzióval kapcsolatos reakciókról a MabThera intravénás formájának forgalomba hozatalát követő alkalmazása során, amely az első MabThera intravénás infúzió beadásának megkezdése után 30 perc és 2 óra közötti időtartamon belül lépett fel. Ezen reakciókat pulmonális események és néhány esetben gyors tumorlízis, illetve a tumorlízis szindróma jelei, valamint láz, hidegrázás, borzongás, hypotensio, urticaria, angioödéma és más tünetek jellemezték (lásd 4.8 pont).

Súlyos citokinfelszabadulási szindrómára jellemző a súlyos dyspnoe, amelyet gyakran bronchospasmus és hypoxia kísér, ezen kívül előfordul még láz, hidegrázás, borzongás, urticaria és angioödéma. Ez a szindróma együtt járhat a tumorlízis szindróma néhány jellemző tünetével, mint pl. hyperurikaemia, hyperkalaemia, hypocalcaemia, hyperphosphataemia, akut veseelégtelenség, emelkedett laktát-dehidrogenáz (LDH), valamint kísérheti még akut légzési elégtelenség és halál. Az akut légzési elégtelenséget olyan jelenségek is kísérhetik, mint pulmonalis interstitialis infiltráció vagy ödéma, amely a mellkas röntgenen látható. A szindróma gyakran az első infúzió megkezdése után egy-két órán belül jelentkezik. A kedvezőtlen kimenetel tekintetében fokozott kockázatúak lehetnek azok a betegek, akiknél már előfordult pulmonalis elégtelenség vagy akiknél pulmonalis tumorinfiltráció áll

fenn, ezért őket fokozott figyelemmel kell kezelni. Amennyiben súlyos citokinfelszabadulási szindróma fejlődik ki, az infúziót azonnal abba kell hagyni (lásd 4.2 pont) és erőteljes tüneti kezelést kell alkalmazni. Minthogy a klinikai tünetek kezdeti javulását romlás követheti, ezeket a betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani mindaddig, amíg a tumorlízis szindróma és a pulmonalis infiltráció megoldódik, vagy kizárható. A jelek és tünetek teljes megszűnése után a továbbkezelt betegeknél ritkán jelentkezett ismételt súlyos citokinfelszabadulási szindróma.

Azokat a betegeket, akiknél a tumor tömege nagy, vagy akiknél a keringő malignus sejtek száma nagy ($\geq 25 \times 10^9/l$) és akiknél ezért fokozott a különösen súlyos citokinfelszabadulási szindróma kockázata, a legnagyobb óvatossággal kell kezelni. Ezeket a betegeket az első infúzió teljes időtartama során nagyon gondos megfigyelés alatt kell tartani. Ilyen betegek esetében megfontolandó az első infúzió az infúzió sebességének csökkentése vagy a dózis két napra történő elosztása az első ciklusban és minden azt követő ciklusban, ha a lymphocytaszám még nagyobb mint $25 \times 10^9/l$.

Fehérjék intravénás alkalmazása során a betegeknél anaphylaxiás és más túlérzékenységi reakciók előfordulását jelentették. A citokinfelszabadulási szindrómával ellentétben a valódi túlérzékenységi reakciók tipikusan az infúzió megkezdése után néhány percen belül jelentkeznek. A túlérzékenységi reakciók kezelésére szolgáló szerek – pl. epinefrin (adrenalin), antihisztaminok és glükokortikoidok – rendelkezésre kell, hogy álljanak a MabThera-kezelés során, hogy azonnal alkalmazhatók legyenek allergiás reakció esetén. Az anaphylaxia klinikai tünetei hasonlónak tűnhetnek a citokinfelszabadulási szindróma klinikai tüneteivel (lásd fent). Túlérzékenységi reakciókat ritkábban közöltek, mint citokinfelszabadulásnak tulajdonítható reakciókat.

További reakciók, amelyeket néhány esetben jelentettek: myocardialis infarctus, pitvarfibrilláció, pulmonalis oedema és akut reverzibilis thrombocytopenia.

Minthogy hypotensió fordulhat elő a MabThera beadásakor, megfontolandó a vérnyomáscsökkentő kezelés felfüggesztése 12 órával a MabThera beadása előtt.

A MabThera-val kezelt betegek 77%-ánál figyeltek meg valamilyen, az infúzió által kiváltott mellékhatást (beleértve a citokinfelszabadulási szindrómát is, amit hypotensió és bronchospasmus kísért a betegek 10%-ánál), lásd 4.8 pont. Ezek a tünetek általában reverzibilisek, ha az infúziót átmenetileg felfüggesztik, és lázcsillapítót, antihisztamint, illetve alkalmanként oxigént, intravénás sóoldatot vagy bronchuságítót és szükség esetén glükokortikoidokat adagolnak. Lásd fent a citokinfelszabadulási szindrómát, mint súlyos reakciót.

Klinikai vizsgálatokban a MabThera szubkután formájával történő kezelés során a betegek legfeljebb 50%-ánál észleltek az alkalmazással összefüggő reakciókat. A szubkután injekció beadása után 24 órán belül fellépő reakciók közé tartozott az erythema, pruritus, bőrkütés és az injekció beadási helyén fellépő reakciók, mint fájdalom, duzzanat és bőrpír. Ezek általában enyhék vagy közepesen súlyosak (1-es vagy 2-es fokozatúak) és átmenetiek voltak (lásd 4.8 pont).

Klinikai vizsgálatokban a MabThera szubkután formájával történő kezelés során nagyon gyakoriak voltak a helyi bőrreakciók. A tünetek közé tartozott a fájdalom, duzzanat, induráció, vérzés, erythema, pruritus és bőrkütés (lásd 4.8 pont). Néhány helyi bőrreakció a MabThera szubkután beadása után több mint 24 óra múlva jelentkezett. A MabThera szubkután injekció beadása után fellépő helyi bőrreakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, és specifikus kezelés nélkül megszűnt.

A MabThera szubkután injekciós kezelés elkezdése előtt minden betegnek be kell adni egy teljes dózisu intravénás MabThera-t, a MabThera intravénás gyógyszerformájának alkalmazásával. Az alkalmazással összefüggő reakciók legnagyobb kockázatát általában az első ciklusnál figyelték meg. A MabThera-kezelés intravénás infúzióval történő kezdése esetén az alkalmazással összefüggő reakciók jobban kézben tarthatók az intravénás infúzió lassításával vagy leállításával.

Amennyiben a váltást megelőzően a betegnél nem sikerült egy teljes dózisu MabThera intravénás infúziót beadni, a MabThera kezelést intravénásan kell folytatni a következő ciklusokban mindaddig,

amíg egy teljes intravénás dózist sikerül beadni. Ennek megfelelően a MabThera szubkután formájára történő váltás csak a kezelés második vagy későbbi ciklusaiban lehetséges.

Az intravénás formához hasonlóan a MabThera szubkután injekciót is olyan helyen szabad beadni, ahol az újraélesztéshez szükséges minden eszköz azonnal rendelkezésre áll egy tapasztalt orvos szigorú felügyelete mellett. Minden egyes szubkután MabThera dózis beadása előtt egy analgetikumot/antipiretikumot és egy antihisztamint tartalmazó premedikációt kell alkalmazni. Mérlegelni kell a glükokortikoid tartalmú premedikációt is.

A MabThera szubkután injekció beadása után a betegeket legalább 15 percen át megfigyelés alatt kell tartani. A túlérzékenységi reakciók fokozott kockázata esetén a megfigyelési periódus hosszabb is lehet.

A betegeknek fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy azonnal értesítsék kezelőorvosukat, ha a gyógyszer beadása után bármikor súlyos túlérzékenységi reakcióra vagy citokinfelszabadulási szindrómára utaló tünetek lépnek fel.

Szívbetegségek

Angina pectoris, arrhythmia, így pitvarlebegés és fibrilláció, szívelégtelenség és/vagy szívinfarktus fordult elő a MabThera-val kezelt betegeknél, ezért szívbetegségben szenvedő és/vagy cardiotoxikus kemoterápiával kezelt betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani.

Hematológiai toxicitás

Bár a MabThera monoterápiában nem myelosuppressív, óvatosan kell eljárni olyan betegek kezelése esetén, akiknek a neutrofil száma $<1,5 \times 10^9/l$ és/vagy a vérlemezke száma $<75 \times 10^9/l$, minthogy csekély számú klinikai tapasztalat áll rendelkezésre ezen a betegcsoportra vonatkozóan. A MabThera intravénás formáját 21 olyan betegnek adták, akik autolog csontvelő transzplantáción estek át és más olyan rizikócsoportba tartozó betegeknél is, akiknek feltételezhetően csökkent volt a csontvelő funkciója. Ezeknél a betegeknél a MabThera nem váltott ki myelotoxikus hatást.

A MabThera-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a teljes vérképet, beleértve a neutrofil- és a vérlemezkeszámot.

Fertőzések

A MabThera-kezelés során súlyos fertőzések fordulhatnak elő, amelyek halálos kimenetelűek is lehetnek (lásd 4.8 pont). A MabThera nem alkalmazható aktív, súlyos fertőzésben szenvedő betegeknél (pl. tuberkulózis, sepsis és opportunist fertőzések, lásd 4.3 pont).

Fokozott óvatosság ajánlott, ha a MabThera alkalmazását olyan betegeknél mérlegelik, akiknél előfordult visszatérő vagy krónikus fertőzés vagy az alapbetegségükből kifolyólag hajlamosak lehetnek súlyos fertőzésekre (lásd 4.8 pont).

A hepatitis B reaktiválódását, beleértve halálos kimenetelű fulmináns hepatitist is jelentették intravénás MabThera kezelésben részesülő betegeknél. Ezen betegek nagy része citotoxikus kemoterápiában is részesült. A MabThera-kezelés megkezdése előtt minden betegnél el kell végezni a hepatitis B-vírus (HBV) szűrését. A szűrés ki kell, hogy terjedjen legalább a HBsAg-státuszra és a HBcAb-státuszra. Ezek a helyi irányelvek szerint más markerek szűrésével is kiegészíthetők. Aktív hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeket nem szabad MabThera-val kezelni. A hepatitis B-pozitív szerológiájú betegek (vagy HBsAg vagy HBcAb) konzultáljanak hepatológussal a kezelés megkezdése előtt, valamint megfigyelés alatt kell, hogy álljanak és a hepatitis B reaktiválódásának elkerülése érdekében, a helyi orvosi előírásoknak megfelelő ellátásban kell részesülniük.

Nagyon ritkán progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) eseteket jelentettek a MabThera intravénás formájának forgalomba hozatalát követően, non-Hodgkin-lymphomában történő

alkalmazása során (lásd 4.8 pont). A betegek többsége a MabThera-t kemoterápiával kombinálva kapta vagy egy hemopoetikus őssejt transzplantáció részeként.

Enterovírusos meningoencephalitist, beleértve halálos kimenetelű eseteket jelentettek a rituximab alkalmazása során.

Fertőzések álnegatív szerológiai vizsgálati eredménye

Mivel a rituximabbal kezelt betegeknél fertőzések álnegatív szerológiai vizsgálati eredményéről számoltak be, a ritka fertőző betegségekre, pl. a nyugat-nílusi vírusfertőzésre és a neuroborreliosisra utaló tüneteket mutató betegek esetén megfontolandó az alternatív diagnosztikai eszközök alkalmazása.

Immunizálás

A MabThera-kezelést követően élő vírus vakcinával történő immunizálás biztonságosságát nem vizsgálták non-Hodgkin-lymphomában szenvedő betegeknél. Élő vírust tartalmazó oltóanyagokkal végzett védőoltás nem ajánlott. A MabThera-kezelésben részesülő betegek kaphatnak nem élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat, azonban a nem élő vakcinák alkalmazásakor a válaszarány csökkenhet. Egy nem randomizált vizsgálatban a relapszusos, alacsony malignitású non-Hodgkin-lymphomában szenvedő, intravénás MabThera monoterápiában részesülő betegek közül - kezeletlen, egészséges kontrollokkal összehasonlítva - kevesebben reagáltak a tetanusz emlékeztető antigénnel (16% versus 81%) és a Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantigénnel (4% versus 69%, min. kétszeres antitest-titer emelkedést vizsgálva) történő oltásra.

Az antigének egy csoportja (Streptococcus pneumoniae, influenza A, mumpsz, rubeola és bárányhimlő) elleni antitest-titerek kezelés előtti átlaga a MabThera kezelést követően legalább 6 hónapig változatlan maradt.

Bőrreakciók

Súlyos bőrreakciókat, mint toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma) és Stevens–Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). Ilyen esemény megjelenésekor, amennyiben feltételezhető a MabThera-val való összefüggés, a kezelést végleg abba kell hagyni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Jelenleg kevés adat áll rendelkezésre a MabThera lehetséges gyógyszerkölsönhatásaira vonatkozóan.

A MabThera együttadása nem volt hatással a fludarabin vagy ciklofoszfamid farmakokinetikájára. Továbbá, a fludarabinnak és a ciklofoszfamidnak nem volt egyértelmű hatása a MabThera farmakokinetikájára.

Azoknál a betegeknél, akiknek humán anti-egér antitest- (HAMA) vagy gyógyszer elleni antitest- (ADA) titerük van, allergiás vagy túlérzékenységi reakciók léphetnek fel, ha más diagnosztikus vagy terápiás monoklonális antitestekkel kezelik őket.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A rituximab B-sejt depléciós betegeknél észlelt hosszú retenciós ideje miatt a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a MabThera-kezelés befejezése után további 12 hónapig.

Terhesség

Ismert, hogy az IgG immunglobulinok átjutnak a placentán.

MabThera kezelésben részesülő anyák újszülötteinek B-sejt szintjét klinikai vizsgálatokban nem tanulmányozták. Nincsenek megfelelő és jól kontrollált, terhes nőknél végzett vizsgálatokból származó adatok, azonban átmeneti B-sejt depléciót és lymphocytopeniát jelentettek néhány olyan csecsemő esetében, akik a terhességük során MabThera-val kezelt anyáktól születtek. Hasonló hatásokat észleltek állatkísérletekben is (lásd 5.3 pont). Ezért a MabThera nem adható terhes nőknek, kivéve ha a lehetséges előny meghaladja a potenciális kockázatot.

Szoptatás

A rituximab anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatos korlátozott számú adat szerint az anyatejben mérhető rituximab-koncentráció nagyon alacsony (a relatív csecsemődózis kevesebb mint 0,4%). Néhány utánkövetett eset a szoptatott csecsemők normális növekedését és fejlődését írja le 2 éves korig. Mivel ezek az adatok korlátozottak és a szoptatott csecsemőkre gyakorolt hosszú távú hatások ismeretlenek, az anyáknak a rituximab-kezelés alatt és optimálisan a terápiát követő 6 hónapig nem ajánlott a szoptatás.

Termékenység

Állatkísérletekben a rituximab vagy a rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20) nem gyakorolt negatív hatásokat a reprodukív szervekre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A MabThera-nak a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták, de a farmakológiai hatás és az eddig jelentett mellékhatások arra utalnak, hogy a MabThera nem vagy alig befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az ebben a pontban található információk a MabThera onkológiai alkalmazására vonatkoznak. Az autoimmun javallatokra vonatkozó információk a MabThera intravénás formájának alkalmazási előírásában találhatók.

A biztonságossági profil összefoglalása

A fejlesztési programban a MabThera szubkután gyógyszerformájának biztonságossági profilja hasonló volt, mint az intravénás formáé, kivéve a helyi bőrreakciókat. A MabThera szubkután gyógyszerformájával kezelt betegeknél nagyon gyakoriak voltak a helyi bőrreakciók, beleértve az injekció beadásának helyén megjelenő reakciókat. A fázis 3 SABRINA (BO22334) vizsgálatban a MabThera szubkután gyógyszerformájával kezelt betegek legfeljebb 20%-ánál jelentettek helyi bőrreakciókat. A MabThera szubkután gyógyszerformáját vizsgáló karon a leggyakrabban előforduló helyi bőrreakció az injekció beadásának helyén fellépő erythema (13%), fájdalom (7%) és oedema (4%) volt. A szubkután adagolást követő mellékhatások enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, kivéve egy beteget, aki 3-as fokozatú helyi bőrreakcióról (injekció beadásának helyén fellépő bőrkiütés) számolt be az első szubkután MabThera beadását követően (2. ciklus). A helyi bőrreakciók bármely fokozatának előfordulása a MabThera szubkután gyógyszerformáját vizsgáló karon az első szubkután ciklust (2. ciklus) követően volt a leggyakoribb, majd a másodiknál, és az ezt követő injekciók során az előfordulás gyakorisága csökkent.

A MabThera szubkután gyógyszerformájának alkalmazása során jelentett mellékhatások

Két, indukciós és fenntartó (SABRINA BO22334), illetve csak fenntartó (SparkThera BP22333) kezelésben részesülő, follicularis lymphomában szenvedő betegekkel végzett nyílt vizsgálatban tanulmányozták a MabThera szubkután gyógyszerformájával kapcsolatos, az alkalmazással összefüggő heveny reakciók kockázatát. A SABRINA vizsgálatban két betegnél (2%) jelentettek az alkalmazással összefüggő súlyos (legalább 3-as fokozatú) reakciót a MabThera szubkután injekció beadása után. Ezek a mellékhatások a 3-as fokozatú, az injekció beadásának helyén fellépő bőrkiütés, valamint szájszárazság voltak. A SparkThera vizsgálatban nem számoltak be súlyos, az alkalmazással összefüggő reakcióról.

A MabThera intravénás gyógyszerformájának alkalmazása során jelentett mellékhatások

Non-Hodgkin-lymphomában és chronicus lymphocytás leukaemiában szerzett tapasztalatok

A MabThera általános biztonságossági profilja non-Hodgkin-lymphomában és CLL-ben a klinikai vizsgálatokban részt vett betegek adatain, illetve a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokon alapul. Ezeket a betegeket vagy MabThera monoterápiával (indukciós kezelésként vagy indukciós kezelést követő fenntartó kezelésként) vagy kemoterápiával kombinálva kezelték.

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a MabThera-kezelésben részesülő betegeknél az infúzióval kapcsolatos mellékhatások, amelyek a betegek többségénél az első infúzió alatt fordultak elő. Az infúzióval kapcsolatos mellékhatások incidenciája a későbbi infúziók során jelentősen csökken, nyolc dózis MabThera-infúzió után kevesebb mint 1%.

A klinikai vizsgálatokban fertőzéses események (főként bakteriális és vírusos) a non-Hodgkin-lymphomás betegek kb. 30–55%-ánál, a CLL-ben szenvedő betegek 30–50%-ánál fordultak elő.

A leggyakoribb jelentett vagy megfigyelt súlyos mellékhatások a következők:

- infúzióval kapcsolatos mellékhatások (beleértve a citokinfelszabadulási, illetve tumorlízis szindrómát is) lásd 4.4 pont;
- fertőzések, lásd 4.4 pont;
- cardiovascularis betegségek, lásd 4.4 pont.

Az egyéb súlyos, jelentett gyógyszer mellékhatások között van a hepatitis B reaktiválódása és a progresszív multifokális leukoencephalopathia (lásd 4.4 pont).

A MabThera önmagában történő vagy kemoterápiával kombinált alkalmazása során jelentett mellékhatások gyakoriságát az 1. táblázat foglalja össze. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A csak a forgalomba hozatalt követően azonosított mellékhatások és azok, amelyeknél a gyakoriságot nem lehet megbecsülni a „nem ismert” gyakoriság alatt kerülnek felsorolásra, lásd lábjegyzetben.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

1. táblázat A klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások MabThera monoterápiás/fenntartó kezelésben vagy kemoterápiával kombinált kezelésben részesült, non-Hodgkin-lymphomában és chronicus lymphocytás leukaemiában szenvedő betegeknél

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	bakteriális fertőzések, vírusfertőzések, *bronchitis	szepszis, *tüdőgyulladás, *lázás fertőzés, *herpes zoster, *légtúti fertőzés, gombás fertőzések, ismeretlen eredetű fertőzések, *akut bronchitis, *sinusitis, hepatitis B ¹		súlyos vírusfertőzés ²		Enterovirus os meningoencephalitis ^{2,3}
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	neutropenia, leukopenia, *lázás neutropenia, *thrombocytopenia	anaemia, *pancytopenia, *granulocytopenia	coagulációs zavarok, aplasztikus anaemia, haemolyticus anaemia, lymphadenopathia		a szérum IgM-szint átmeneti növekedése ⁴	késői neutropenia ⁴
Immunrendszeri betegségek és tünetek	infúzióval kapcsolatos reakciók ⁵ , angioödéma	túlérzékenység		anaphylaxia	tumorfázis-szindróma, citokinfelszabadulási szindróma ⁵ , szérumbetegség	infúzióval kapcsolatos akut, reverzibilis thrombocytopenia ⁵
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hyperglykaemia, testtömegcsökkenés, perifériás ödéma, arcödéma, LDH-emelkedés, hypocalcaemia				
Pszichiátriai kórképek			depresszió, idegesség			
Idegrendszeri betegségek és tünetek		paraesthesia, hypaesthesia, agitáció, álmatlanság, vasodilatatio, szédülés, szorongás	dysgeusia		perifériás neuropathia, arcidegbénulás ⁶	cranialis neuropathia, egyéb érzéskiesések ⁶
Szembetegségek és szemészeti tünetek		könnytermelés zavara, conjunctivitis			súlyos látásvesztés ⁶	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		tinnitus, fülfájás				Hallásvesztés ⁶

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		+myocardialis infarctus ^{5 és 7} , +arrhythmia, +pitvarfibrilláció, tachycardia, +szívbetegség	+balkamra- elégtelenség, +supraventricularis tachycardia, +ventricularis tachycardia, +angina, +myocardialis ischaemia, bradycardia	súlyos cardialis betegségek ^{5 és 7}	Szívelégtelen-ség ^{5 és 7}	
Érbetegségek és tünetek		hypertensio, orthostaticus hypotensio, hypotensio			vasculitis (elsősorban cutan), leukocytoclas-ticus vasculitis	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Bronchospasmus ⁵ , légzőrendszeri betegség, mellkasi fájdalom, dyspnoe, fokozott köhögés, rhinitis	asthma, bronchiolitis obliterans, tüdőbetegség, hypoxia	interstitialis tüdőbetegség ⁸	légzési elégtelenség ⁵	tüdőinfiltráció
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	émelygés	hányás, hasmenés, hasi fájdalom, dysphagia, stomatitis, székrekedés, dyspepsia, anorexia, torokirritáció	haspuffadás		emésztőrend-szeri perforáció ⁸	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	pruritus, börkiütés, +alopecia	urticaria, izzadás, éjszakai izzadás, +bőrbetegség			súlyos bullosus bőrreakciók, Stevens– Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma) ⁸	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		fokozott izomtónus, myalgia, arthralgia, hátfájdalom, nyakfájdalom, fájdalom				
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek					Veseelégtelenség ⁵	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz, hidegrázás, asthenia, fejfájás	tumorfájdalom, kipirulás, elesettség, megfázásra jellemző tünetek, +fáradtság, +hidegrázás, +több szervi elégtelenség ⁵	fájdalom az infúzió helyén			

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	csökkent IgG-szint					
Minden mellékhatás gyakorisága az összes súlyossági fokozatba eső reakció (enyhétől a súlyosig) figyelembe vételével került meghatározásra, kivéve a "+" jelzett mellékhatásokat, amelyeknél csak a súlyos reakciók kerültek beszámításra (≥ 3-as fokozat, NCI common toxicity criteria). A vizsgálatokban megfigyelt legnagyobb gyakoriság került csak megemlítésre. ¹ beleértve a reaktiválódást és új fertőzést; gyakoriság R-FC séma alapján a relapszusos/refrakter chronicus lymphocytás leukaemiában ² lásd alább a fertőzések fejezetét is ³ a forgalomba hozatal utáni felügyelet során figyelték meg. ⁴ lásd alább a hematológiai mellékhatások fejezetét is ⁵ lásd alább az infúzióval kapcsolatos reakciók fejezetét is. Ritkán halálos kimenetelű eseteket jelentettek. ⁶ a cranialis neuropathia jelei és tünetei. Különböző időpontokban, a MabThera-kezelés befejezése után legfeljebb néhány hónappal fordultak elő. ⁷ főként már meglévő szívbetegségben szenvedő és/vagy cardiotoxikus kemoterápiával kezelt betegeknél volt megfigyelhető és leginkább az infúzióval kapcsolatos reakciókkal függött össze. ⁸ halálos kimenetelű esetek is előfordultak						

A következőket mellékhatásként jelentették a klinikai vizsgálatok során, de hasonló vagy kisebb incidenciával fordultak elő a MabThera karokban, mint a kontroll karokban: haematotoxicitás, neutropeniás fertőzés, húgyúti fertőzés, érzékszavar, pyrexia.

Az infúzióval kapcsolatos mellékhatásokra gyanús jeleket és tüneteket a betegek több mint 50%-ánál jelentettek a MabThera intravénás forma klinikai vizsgálataiban, ezek főként az első infúziót követően, általában az első egy-két órán belül voltak észlelhetők. A főbb tünetek többek közt láz, hidegrázás és borzongás voltak. Az egyéb tünetek a kipirulás, angioödéma, bronchospasmus, hányás, hányinger, urticaria/bőrkíütés, fáradtság, fejfájás, torokirritáció, rhinitis, pruritus, fájdalom, tachycardia, hypertensio, hypotensio, dyspnoe, dyspepsia, asthenia és a tumorlízis szindróma tünetei voltak. Infúzióval kapcsolatos súlyos mellékhatások (így bronchospasmus, hypotensio) az esetek legfeljebb 12%-ában fordultak elő. Ezekon kívül néhány esetben jelentettek még myocardialis infarctust, pitvarfibrillációt, tüdőödémát és akut reverzibilis thrombocytopeniát. A korábban meglévő szívbetegségek, így az angina pectoris vagy pangásos szívelégtelenség vagy súlyos cardialis betegségek (szívelégtelenség, myocardialis infarctus, pitvarfibrilláció) rosszabbodását, tüdőödémát, többszervi elégtelenséget, tumorlízis szindrómát, citokinfelszabadulási szindrómát, veseelégtelenséget és légzési elégtelenséget alacsonyabb vagy ismeretlen gyakorisággal jelentettek. Az infúzió beadásával összefüggő reakciók incidenciája jelentősen csökkent a következő infúziók során és a nyolcadik MabThera-t tartalmazó kezelési ciklusig 1% alá csökkent.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

A MabThera B-sejt-depléciót váltott ki a betegek kb. 70–80%-ánál, de ez csak kevés betegnél járt együtt a szérum-immunglobulinszint csökkenésével.

A randomizált vizsgálatok MabThera-t tartalmazó karjában magasabb incidenciával jelentettek lokális Candida fertőzéseket, illetve herpes zostert. Súlyos fertőzéseket a MabThera monoterápiával kezelt betegek kb. 4%-ánál jelentettek. A legfeljebb 2 évig tartó fenntartó MabThera-kezelés során a fertőzéseket, beleértve a 3-as vagy 4-es fokozatú fertőzéseket is, általánosságban nagyobb gyakorisággal figyelték meg az obszervációs csoporthoz képest. A két éves kezelési periódus alatt a fertőzések tekintetében kumulatív toxicitást nem jelentettek. MabThera-kezelés során ezen kívül más, súlyos, néhány esetben halálos kimenetelű új vagy kiújult vagy súlyosbodott vírusfertőzéseket is jelentettek. A betegek többsége a MabThera-t kemoterápiával kombinálva vagy egy hemopoetikus őssejttranszplantáció részeként kapta. Ezekre a súlyos vírusfertőzésekre példák a herpes-vírusok (Cytomegalovírus, Varicella zoster és Herpes simplex-vírus), a JC-vírus (progresszív multifokális leukoencephalopathia [PML]), enterovírus (meningoencephalitis) és a hepatitis C-vírus által okozott fertőzések (lásd 4.4 pont). Halálos kimenetelű PML-eseteket, amelyek a betegség progressziója és az

ismételt kezelés után történtek, szintén jelentettek a klinikai vizsgálatokban. A hepatitis B reaktiválódásának eseteit is jelentették, amelynek többsége olyan betegeknél fordult elő, akik a MabThera-t citotoxikus kemoterápiával kombinálva kapták. A már korábban meglévő Kaposi-sarcoma progresszióját figyelték meg MabThera-val kezelt betegeknél. Ezek az esetek nem jóváhagyott indikációkban fordultak elő és a betegek többsége HIV-fertőzött volt.

Hematológiai mellékhatások

A klinikai vizsgálatokban 4 hetes MabThera monoterápia során hematológiai eltérések csak kevés betegnél fordultak elő és általában enyhék és reverzibilisek voltak. Súlyos (3-4-es fokozatú) neutropenia a betegek 4,2%-ánál, súlyos anaemia a betegek 1,1%-ánál és súlyos thrombocytopenia a betegek 1,7%-ánál fordult elő. A legfeljebb 2 évig tartó fenntartó MabThera-kezelés során magasabb incidenciával jelentettek leukopeniát (5% versus 2%, 3-4-es fokozat) és neutropeniát (10% versus 4%, 3-4-es fokozat), mint az obszervációs csoportban. A thrombocytopenia incidenciája alacsony volt (<1%, 3-4-es fokozat) és a kezelési karok között nem volt különbség. A kezelési ciklus alatt a MabThera és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél végzett vizsgálatokban a 3-4-es fokozatú leukopeniát (R-CHOP 88% versus CHOP 79%) és neutropeniát (R-CVP 24% versus CVP 14%, R-CHOP 97% versus CHOP 88%,) általában magasabb incidenciával jelentették, mint a csak kemoterápiában részesülő betegeknél. Azonban a MabThera és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél észlelt magasabb neutropenia incidencia nem járt együtt a fertőzések és parazitafertőzések incidenciájának növekedésével a csak kemoterápiával kezelt betegekhez képest. Az anaemia incidenciája tekintetében nem volt megfigyelhető különbség. Néhány esetben késői neutropeniát jelentettek, amelyek az utolsó MabThera-infúzió alkalmazása után több mint négy héttel fordultak elő.

A MabThera-val végzett vizsgálatokban Waldenström-féle makroglobulinaemiában szenvedő betegeknél a szérum IgM-szintek átmeneti emelkedését figyelték meg a kezelés megkezdése után, ami hiperviszkozitással és ehhez kapcsolódó tünetekkel járhat együtt. Az átmeneti IgM-szint emelkedés általában 4 hónapon belül, legalább a kezelés megkezdése előtti értékre visszatért.

Cardiovascularis mellékhatások

A MabThera monoterápiával végzett klinikai vizsgálatokban cardiovascularis reakciók a betegek 18,8%-ánál fordultak elő, ezek között a leggyakrabban jelentett esetek a hypotensio és hypertensio volt. Hármás vagy négyes fokozatú arrythmiát (így ventricularis és supraventricularis tachycardiát) és az infúzió alatt angina pectoris kialakulását jelentették. A fenntartó kezelés során a 3-4-es fokozatú szívbetegségek incidenciája hasonlóan bizonyult a MabThera-val kezelt betegeknél és az obszervációs csoportban. Súlyos mellékhatásként jelentett cardialis események (így pitvarfibrilláció, myocardialis infarctus, balkamra-elégtelenség, myocardialis ischaemia) a MabThera-val kezelt betegek 3%-ánál, míg az obszervációs csoportban a betegek < 1%-ánál fordultak elő. A MabThera és kemoterápia kombinációját értékelő vizsgálatokban a 3-as és 4-es fokozatú szívritmuszavarok, főképpen a supraventricularis arrythmiák, mint a tachycardia és pitvarlebegés/fibrilláció incidenciája nagyobb volt az R-CHOP-csoportban (14 beteg, 6,9%), mint a CHOP-csoportban (3 beteg, 1,5%). Ezen arrythmiák mindegyike vagy a MabThera infúzióval összefüggésben alakult ki, vagy a kialakulásukra hajlamosító körülményekkel társult mint például láz, fertőzés, akut myocardialis infarctus vagy már meglévő légúti vagy cardiovascularis betegség. Más 3-as és 4-es fokozatú cardialis esemény incidenciájában nem volt különbség az R-CHOP és CHOP-csoportok között, beleértve a szívelégtelenséget, a myocardium betegséget és koszorúér-betegség manifesztációját is.

Légzőrendszer

Interstitialis tüdőbetegséggel járó eseteket jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Neurológiai betegségek

A kezelési periódus alatt (indukciós kezelési fázis, R-CHOP-kezelés, legfeljebb 8 cikluson át) négy (2%) R-CHOP-kezelés ben részesült, cardiovascularis kockázati tényezőkkel bíró betegnél alakult ki thromboemboliás cerebrovascularis esemény az első kezelési ciklusban. Az egyéb thromboemboliás történések incidenciájában nem volt különbség a két kezelési csoport között. Ezzel szemben három (1,5%), CHOP-csoportba tartozó betegnél fordult elő cerebrovascularis esemény, mindegyik a követési periódusban.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)/reverzibilis posterior leukoencephalopathia (RPLS) eseteket jelentettek. Ennek jelei és tünetei a látászavar, fejfájás, epilepsziás rohamok és tudatzavar, hipertensióval vagy anélkül. A PRES/RPLS diagnózisának megerősítéséhez agyi képalkotó vizsgálatra van szükség. A jelentett eseteknél a PRES/RPLS ismert rizikófaktorai fennálltak, mint pl. az alapbetegség, hipertensio, immunszuppresszív kezelés és/vagy kemoterápia.

Gastrointestinalis betegségek

A non-Hodgkin-lymphoma kezelésére MabThera-t kapó betegeknél emésztőrendszeri perforációt figyeltek meg, amely néhány esetben halálos kimenetelű volt. Ezekben az esetekben a MabThera-t többnyire kemoterápiával együtt alkalmazták.

IgG-szint

A fenntartó MabThera-kezelést relapszusos/refrakter follicularis lymphomában értékelő klinikai vizsgálatokban az indukciós kezelés után a medián IgG-szintek a normálérték alsó határa alatt voltak (<7 g/l), mind az obszervációs, mind a MabThera csoportban. Az obszervációs csoportban a medián IgG-szint később a normálérték alsó határa fölé emelkedett, míg a MabThera csoportban nem változott. A két éves kezelési periódus alatt végig a MabThera csoportban a betegek 60%-ánál a normálérték alsó határa alatti IgG-szint volt észlelhető, míg az obszervációs csoportban ez az arány lecsökkent (36% 2 év után).

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon ritkán toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma) és Stevens—Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Beteg-szubpopulációk –MabThera-monoterápia

Idősek (65 éves és annál idősebb betegek):

A bármilyen fokozatú gyógyszer mellékhatások és a 3/4-es fokozatú mellékhatások incidenciája időseknél és fiataloknál (65 év alatti) hasonló volt.

Nagy tumor tömeg ('bulky disease'):

Nagy tumor tömeggel bíró betegeknél nagyobb incidenciával fordult elő 3-as és 4-es fokozatú mellékhatás, mint a nem nagy tumor tömegű betegség esetén (25,6%, illetve 15,4%). A bármilyen fokozatú mellékhatások incidenciája hasonló volt a két betegcsoportban.

Ismételt kezelés:

A további, ismételt MabThera-kezelések során mellékhatást észlelő betegek százalékos aránya hasonló volt az első kezelés során mellékhatást észlelt betegek százalékos arányához (bármilyen fokozatú, illetve 3/4-es fokozatú).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A jóváhagyott intravénás MabThera dózisonál nagyobb dózisok alkalmazásával kapcsolatban csak kevés humán klinikai vizsgálati adat áll rendelkezésre. Embereknél ezidáig a legnagyobb vizsgált intravénás MabThera dózis 5000 mg (2250 mg/testfelszín-m²) volt, egy CLL-ben szenvedő betegeknél végzett dóziseszkalációs vizsgálatban. Nem azonosítottak további biztonságossági aggályt. Túlادagolás esetén azonnal le kell állítani az infúziót és a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani.

A MabThera szubkután gyógyszerformájával végzett SABRINA vizsgálatban (BO22334) három beteg a szubkután beadandó formulából véletlenül vénásan kapott legfeljebb 2780 mg dózisu rituximabot

nemkívánt hatások előfordulása nélkül. Azokat a betegeket, akiknél a gyógyszer túladagolása vagy hibás gyógyszeradagolás fordul elő, szorosan ellenőrizni kell.

A forgalomba hozatalt követően öt esetben jelentettek MabThera túladagolást. Három esetben nem jelentettek nemkívánatos eseményt. A két, jelentett nemkívánatos esemény az 1,8 g rituximab dózis esetén észlelt influenzaszerű tünetek, és a 2 g rituximab dózis esetén jelentett halálos kimenetelű légzési elégtelenség volt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek és antitest–gyógyszer-konjugátumok, ATC-kód: L01FA01

A MabThera szubkután gyógyszerformája rekombináns humán hialuronidázt tartalmaz (rHuPH20). Ez egy enzim, amely szubkután beadás során a vele együtt adagolt anyagok eloszlását és felszívódását segíti elő.

Hatásmechanizmus

A rituximab specifikusan kötődik a CD20 transzmembrán antigénhez, amely egy a pre-B és érett B lymphocytákon található nem-glikozilált foszoprotein. Az antigén a B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma típusok több mint 95%-ában expresszálódik.

A CD20 megtalálható mind a normális, mind a malignus B-sejteken, de nem található a hematopoietikus őssejteken, a pro-B-sejteken, a normális plazmasejteken vagy más normális szövetben. Ez az antigén az antitest kötődésekor nem kerül a sejtek belsejébe és nem válik le a sejtfelszínről. A CD20 nem kering a plazmában szabad antigénként és így nem vesz részt az antitesthez való kötődési versenyben.

A rituximab Fab doménje kötődik a B lymphocytákon lévő CD20 antigénhez, míg az Fc domén B-sejt lízishez vezető immun effektor funkciókat aktivál. Az effektor által mediált sejtlízis lehetséges mechanizmusa a komplement-függő citotoxicitás (CDC), ami a C1q kötés eredménye és az antitest-függő celluláris toxicitás (ADCC), amelyet egy vagy több Fc γ receptor közvetít a granulocyták, macrophagok és az NK sejtek felszínén. A B lymphocyták felületén lévő CD20 antigénhez kötődő rituximab apoptózis révén szintén sejthalált indukál.

Farmakodinámiás hatások

A perifériás B-sejt szám a normális alá csökkent az első MabThera dózis befejezése után. Hematológiai malignus betegségekben szenvedő betegeknél a B-sejtszám normalizálódása a kezelés után 6 hónapon belül megkezdődött és általában a terápia befejezése után 12 hónapon belül a normál szintre tért vissza, bár ez néhány betegnél tovább tarthat (legfeljebb 23 hónapos medián normalizálódási idő az indukciós kezelés után). Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél azonnali B-sejt depléciót figyeltek meg a perifériás vérben, a két, 14 nap különbséggel beadott, 1000 mg-os MabThera dózist követően. A perifériás B-sejt szám a 24. héttől kezdett emelkedni és a betegek többségénél a periféria újbóli benépesítésére utaló jelek a 40. héten voltak először megfigyelhetők, függetlenül attól, hogy a MabThera-t monoterápiában vagy metotrexáttal kombinálva kapták.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Klinikai hatásosság és biztonságosság a MabThera szubkután gyógyszerformájával non-Hodgkin-lymphomában

A MabThera szubkután gyógyszerformájával non-Hodgkin-lymphomában szerzett klinikai hatásossági és biztonságossági tapasztalat egy 3. fázisú, follicularis lymphomában szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálatból (SABRINA BO22334) és egy 1b fázisú dóziskereső/dózismegerősítő, follicularis lymphomában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatból (SparkThera BP22333) származik. A BP22333 vizsgálat eredményei az 5.2 pontban kerülnek ismertetésre.

BO22334 (SABRINA) klinikai vizsgálat

Egy két részből álló, 3. fázisú, nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kontrollós, nyílt vizsgálatot végeztek korábban nem kezelt follicularis lymphomában szenvedő betegekkel a CHOP vagy CVP kezeléssel kombinált szubkután MabThera gyógyszerforma farmakokinetikai profiljának non inferioritási elemzése, valamint hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata céljából CHOP vagy CVP kezeléssel kombinált intravénás MabThera gyógyszerformával összehasonlítva.

Az első rész célkitűzése volt, hogy meghatározzák azt a szubkután rituximab-dózist, amely a szubkután MabThera gyógyszerforma adagolása során az intravénás MabThera gyógyszerformához hasonló C_{min} szintet eredményez indukciós kezelés részeként három hetente adagolva (lásd 5.2 pont). Az első részbe korábban nem kezelt, CD20-pozitív, 1, 2 vagy 3a fokozatú follicularis lymphomában szenvedő betegeket (n = 127) választottak be.

A második rész célkitűzése az volt, hogy további hatásossági és biztonságossági adatokat szolgáltatson a szubkután adott rituximabról az intravénás rituximabhoz képest az 1400 mg-os szubkután gyógyszerforma első részben meghatározott dózisének adagolása során. A második részbe korábban nem kezelt, CD20-pozitív, 1, 2 vagy 3a fokozatú follicularis lymphomában szenvedő betegeket (n=283) választottak be.

A teljes vizsgálati terv mindkét részben azonos volt, és a betegeket az alábbi két kezelési csoportba randomizálták:

- Szubkután MabThera gyógyszerforma (n=205): első ciklus intravénás MabThera gyógyszerforma, majd 7 ciklus szubkután MabThera gyógyszerforma legfeljebb 8 ciklus CHOP- vagy CVP-kemoterápiával kombinálva három hetente adagolva.
Az intravénás MabThera-t standard, 375 mg/testfelszín- m^2 dózisban alkalmazták.
A szubkután MabThera-t 1400 mg-os fix dózisban alkalmazták.
A legalább részleges választ (PR) mutató betegek továbbléptek a szubkután fenntartó MabThera kezelésre, amelyet 24 hónapon keresztül, 8 hetente egyszer kaptak.
- Intravénás MabThera gyógyszerforma (n=205): 8 ciklus intravénás MabThera legfeljebb 8 ciklus CHOP- vagy CVP-kemoterápiával kombinálva három hetente adagolva.
Az intravénás MabThera-t standard, 375 mg/testfelszín- m^2 dózisban alkalmazták.
A legalább részleges választ (PR) mutató betegek továbbléptek az intravénás fenntartó MabThera kezelésre, amelyet 24 hónapon keresztül 8 hetente egyszer kaptak.

A SABRINA vizsgálat első és második részébe bevont 410 beteg összesített elemzése alapján a fő hatásossági eredményeket a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat SABRINA (BO22334) Hatásossági eredmények (beválasztás szerinti - ITT, intent-to-treat - populáció)

		Összesített 1. és 2. rész N=410	
		Rituximab intravénás gyógyszerforma (n=205)	Rituximab szubkután gyógyszerforma (n=205)
ORR ^a	Becsült érték	84,9% (n=174)	84,4% (n=173)
	95%-os CI	[79,2%–89,5%]	[78,7%–89,1%]
CRR	Becsült érték	31,7% (n=65)	32,2% (n=66)
	95%-os CI	[25,4%–38,6%]	[25,9%–39,1%]
PFS ^b	PFS események aránya	34,6% (n=71)	31,7% (n=65)
	Relatív hazard (95%-os CI)	0,90 [0,64%–1,26%]	

ORR - Összesített válaszarány (Overall Response Rate)

CRR - Teljes válaszarány (Complete Response Rate)

PFS - Progressziómentes túlélés (Progression-Free Survival) (események aránya, betegség progresszió/relapszus vagy bármilyen okból bekövetkező halál)

a – az indukció végén

b – a végső analízis idején (medián követési idő 58 hónap)

A feltáró elemzések azt mutatták, hogy a válaszarány tekintetében a BSA (body surface area – testfelszín), a kemoterápia és a nemek szerinti alcsoportok nem különböztek lényegesen a beválasztás szerinti (ITT, intent-to-treat) populációtól.

Immunogenitás

A szubkután MabThera gyógyszerforma fejlesztési programjából származó adatok arra utalnak, hogy az anti-rituximab antitest (ADA) képződése szubkután adagolás során hasonló, mint azt az intravénás adagolás során megfigyelték. A SABRINA vizsgálatban (BO22334) a kezelés hatására kialakuló, illetve fokozódó anti-rituximab antitestek előfordulása alacsony volt, és hasonló volt az intravénás valamint a szubkután csoport esetében (1,9% vs. 2%). A kezelés hatására kialakuló, illetve fokozódó anti-rHuPH20 (rekombináns humán hialuronidáz) antitestek előfordulása az intravénás csoportban 8% volt, míg a szubkután csoportban 15%, és egyetlen, anti-rHuPH20 antitest pozitivitást mutató betegnél sem volt kimutatható neutralizáló antitest pozitivitás.

A követés során mindkét kohorszban az rHuPH20 ellenes antitestet hordozó betegek aránya általában konstans maradt. A szubkután MabThera-kezelés során kialakuló anti-rituximab antitestek (ADA) vagy rHuPH20 ellenes antitestek klinikai relevanciája nem ismert.

Az anti-rituximab vagy az anti-rHuPH20 antitestek jelenléte nem befolyásolta kimutathatóan a biztonságosságot vagy a hatásosságot.

Klinikai hatásosság és biztonságosság non-Hodgkin-lymphomában és chronicus lymphocytás leukaemiában MabThera koncentrátum oldatos infúzióhoz kezelés során.

Follicularis lymphoma

Első kezelés, kemoterápiával kombinálva

Egy nyílt, randomizált vizsgálatban, összesen 322 előzetesen nem kezelt, follicularis lymphomában szenvedő beteget randomizáltak vagy a CVP kemoterápiát három hetente 8 cikluson keresztül kapó csoportba (ciklofoszfamid 750 mg/m², vinkrisztin 1,4 mg/m², legfeljebb 2 mg az 1. napon és prednizolon 40 mg/m²/nap az 1.-5. napig) vagy a 375 mg/m² MabThera-t CVP-vel kombináltan kapó csoportba (R-CVP). A MabThera-t minden kezelési ciklus 1. napján adták. Összesen 321 beteget kezeltek (162 R-CVP, 159 CVP) és vizsgáltak a hatásosság szempontjából. A betegek követésének medián ideje 53 hónap volt. Az R-CVP kezelés szignifikánsan hatásosabb volt, mint a CVP kezelés az elsődleges végpontot, a kezelés hatástalanná válásáig eltelt időt tekintve (27 hónap versus 6,6 hónap $p < 0,0001$, log-rang próba). A tumorválaszt mutató (CR, CRu, PR) betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt ($p < 0,0001$ khi-négyzet próba) az R-CVP csoportban (80,9%), mint a CVP csoportban (57,2%). Az R-CVP kezelés szignifikánsan meghosszabbította a betegség progressziójáig vagy a halál bekövetkezéséig eltelt időt, amely 33,6 hónap volt a CVP kezelés során tapasztalt 14,7 hónaphoz képest ($p < 0,0001$, log-rang próba). Az R-CVP csoportban a válasz medián időtartama 37,7 hónap, míg a CVP csoportban 13,5 hónap volt ($p < 0,0001$, log-rang próba).

Az össz túlélés tekintetében a két kezelési csoport között észlelt különbség szignifikáns klinikai eltérést mutatott ($p = 0,029$, centrumonként stratifikált log-rang próba): a túlélési arány az 53. hónapban 80,9% volt az R-CVP kezelésben részesülő betegeknél, a CVP-kezelt betegeknél tapasztalt 71,1%-hoz képest.

Másik három randomizált vizsgálat eredményei, amelyekben a MabThera kezelést CVP-től eltérő kemoterápiás kezeléssel kombinálták (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α) szintén jelentős javulást mutattak a válaszarány, az időfüggő paraméterek, valamint az össz túlélés tekintetében. A négy vizsgálat legfontosabb eredményeinek összefoglalása a 3. táblázatban található.

3. táblázat Négy randomizált, 3. fázisú, a különböző kemoterápiákkal kombinált MabThera-kezelés előnyét follicularis lymphomában tanulmányozó vizsgálat legfontosabb eredményeinek összefoglalása

Vizsgálat	Kezelés (n)	Medián követési idő (hónap)	Összesített válaszarány (%)	Teljes válasz (%)	Medián TTF/PFS/ EFS (hónap)	Össztúlélés (%)
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medián TTP: 14,7 33,6 P <0,0001	53 hónap 71,1 80,9 P=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medián TTF: 2,6 év Nem érték el p <0,001	18 hónap 90 95 p=0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Medián PFS: 28,8 Nem érték el p <0,0001	48 hónap 74 87 p=0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Medián EFS: 36 Nem érték el P <0,0001	42 hónap 84 91 p=0,029

EFS – eseménymentes túlélés

TTP – A progresszióig vagy a halálig eltelt idő

PFS – Progressziómentes túlélés

TTF – A kezelés hatástalanná válásáig eltelt idő

Össztúlélés – túlélési arányok az analízisek időpontjában

Fenntartó kezelés

Korábban nem kezelt follicularis lymphoma

Egy prospektív, nyílt, nemzetközi, multicentrikus, 3. fázisú vizsgálatban 1193, korábban nem kezelt, előrehaladott follicularis lymphomában szenvedő beteg kapott R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) vagy R-FCM (n=44) indukciós kezelést a vizsgálóorvos döntése alapján. Összesen 1078 beteg reagált az indukciós kezelésre, akik közül 1018 beteget fenntartó MabThera kezelésre (n=505) vagy megfigyelésre (n=513) randomizáltak. A két kezelési csoport a kiindulási jellemzők és a betegség státuszának tekintetében kiegyensúlyozott volt. A fenntartó MabThera-kezelés a betegség progressziójáig vagy maximum két éven keresztül kéthavonta egyszer adott, egyetlen MabThera 375 mg/testfelszín m² infúzióból állt.

Az előre meghatározott elsődleges analízist a randomizációtól számított 25 hónapos medián megfigyelési periódust követően végezték el. A fenntartó MabThera-kezelés klinikailag releváns és statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett az elsődleges végpont, a vizsgáló által megállapított progressziómentes túlélés (PFS) vonatkozásában a korábban nem kezelt follicularis lymphomában szenvedő betegek megfigyelt csoportjával összehasonlítva (4. táblázat).

Az elsődleges analízis során a MabThera fenntartó kezelés hatására szignifikáns előny mutatkozott a másodlagos végpontok, az eseménymentes túlélés (EFS), a következő lymphoma-elleni kezelésig eltelt idő (TNLT), a következő kemoterápiáig eltelt idő (TNCT), valamint az összesített válaszarány (ORR) vonatkozásában (4. táblázat).

A vizsgálatba beválasztott betegek kiterjesztett követési periódusából származó adatok (medián követési idő 9 év) megerősítették a MabThera fenntartó kezelés hosszútávú előnyét a PFS (progressziómentes túlélés), az EFS (eseménymentes túlélés), a TNLT (következő lymphoma elleni kezelésig eltelt idő) és a TNCT (következő kemoterápiáig eltelt idő) tekintetében (4. táblázat)

4. táblázat A MabThera fenntartó kezelés vs. megfigyelés hatásossági eredményeinek áttekintése a protokoll által meghatározott elsődleges analízis során és a 9 éves medián követési idő után (végső analízis)

	Elsődleges analízis (medián FU: 25 hónap)		Végső analízis (medián FU: 9 év)	
	Megfigyelés N=513	MabThera N=505	Megfigyelés N=513	MabThera N=505
Elsődleges hatásosság				
Progressziómentes túlélés (medián)	NR	NR	4,06 év	10,49 év
log-rank p-érték	<0,0001		<0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,50 (0,39–0,64)		0,61 (0,52–0,73)	
Kockázat csökkenés	50%		39%	
Másodlagos hatásosság				
Teljes túlélés (medián)	NR	NR	NR	NR
log-rank p-érték	0,7246		0,7948	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,89 (0,45–1,74)		1,04 (0,77–1,40)	
Kockázat csökkenés	11%		–6%	
Eseménymentes túlélés (medián)	38 hónap	NR	4,04 év	9,25 év
log-rank p-érték	<0,0001		<0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,54 (0,43–0,69)		0,64 (0,54–0,76)	
Kockázat csökkenés	46%		36%	
TNLT (medián)	NR	NR	6,11 év	NR
log-rank p-érték	0,0003		< 0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,61 (0,46–0,80)		0,66 (0,55–0,78)	
Kockázat csökkenés	39%		34%	
TNCT (medián)	NR	NR	9,32 év	NR
log-rank p-érték	0,0011		0,0004	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,60 (0,44–0,82)		0,71 (0,59–0,86)	
Kockázat csökkenés	40%		39%	
Összesített válaszarány*	55%	74%	61%	79%
p-érték a khi-négyzet tesztből	<0,0001		<0,0001	
esélyhányados (95%-os CI)	2,33 (1,73–3,15)		2,43 (1,84–3,22)	
Teljes válaszarány (CR/CRu)*	48%	67%	53%	72%
p-érték a khi-négyzet tesztből	<0,0001		<0,0001	
esélyhányados (95%-os CI)	2,21 (1,65–2,94)		2,34 (1,80–3,03)	

*A fenntartó kezelés/megfigyelés végén; a 73 hónapos medián utánkövetésen alapuló végső analízis eredményei; FU: follow-up (követési idő); NR: not reachable (a klinikai zárás időpontjában még nem elérhető adat); TNCT: a következő kemoterápiáig eltelt idő ; TNLT: a következő lymphoma-elleni kezelésig eltelt idő.

A fenntartó MabThera-kezelés következetesen előnyös volt minden, előre meghatározott, alcsoporthoz: nem (férfi, nő), kor (60 év alatti vagy 60 éves és idősebb), FLIPI pontszám (≤ 1 , 2 vagy ≥ 3), indukciós kezelés (R-CHOP, R-CVP vagy R-FCM), valamint az indukciós kezelésre adott válasz típusától függetlenül (CR, CRu vagy PR). A fenntartó kezelés előnyének feltáró analízise idős betegeknél (> 70 év) kevésbé kifejezett hatást mutatott, azonban a minták mérete kicsi volt.

Relapszusos/refrakter follicularis lymphoma

Egy prospektív, nyílt, nemzetközi, multicentrikus, 3. fázisú vizsgálatban 465 kiújult/refrakter follicularis lymphomában szenvedő beteget randomizáltak első lépésben CHOP (ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin, prednizolon; n=231) vagy MabThera plusz CHOP (R-CHOP, n=234) indukciós terápiás csoportba. A két vizsgálati csoport a kiindulási jellemzőket és a betegség státuszát tekintve kiegyensúlyozott volt. Összesen 334 beteg ért el teljes vagy részleges remissziót az indukciós terápiával. Ezeket a betegeket második lépésben fenntartó MabThera terápiás (n=167) vagy obszervációs (n=167) csoportba randomizálták. A fenntartó MabThera-kezelés során a betegek

3 havonta egyetlen 375 mg/testfelszín m² MabThera-infúziót kaptak a betegség progressziójáig vagy legfeljebb két évig.

A végső hatásossági analízis minden olyan beteget magában foglalt, aki a vizsgálat mindkét részében randomizációra került. Az indukciós vizsgálati fázisban 31 hónapos medián megfigyelési idő után az R-CHOP szignifikánsan javította a kiújult/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegek kimenetelét a CHOP-kezeléshez viszonyítva. (lásd 5. táblázat).

5. táblázat Indukciós fázis: az R-CHOP és a CHOP kezelés hatásossági eredményeinek összehasonlító áttekintése (31 hónapos medián megfigyelési idő)

	CHOP	R-CHOP	p-érték	Kockázatcsökkenés¹⁾
Elsődleges hatásosság				
ORR ²⁾	74%	87%	0,0003	NA
CR ²⁾	16%	29%	0,0005	NA
PR ²⁾	58%	58%	0,9449	NA

¹⁾ Az értékeket a relatív házárdból számolták.

²⁾ A vizsgáló által értékelt utolsó tumorválasz. A „válasz”-ra vonatkozó „elsődleges” statisztikai teszt a trend teszt volt, CR versus PR versus nincs válasz (p< 0,0001)

Rövidítések: NA („not available”): nincs adat; ORR („overall response rate”): összesített válaszarány; CR („complete Response”): teljes válasz; PR („partial response”): részleges válasz

A randomizáció során a vizsgálat fenntartó fázisába sorolt betegek esetében a medián megfigyelési idő 28 hónap volt a fenntartó fázis randomizációjától számítva. A fenntartó MabThera-kezelés klinikailag releváns és statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett az elsődleges végpont, a PFS tekintetében (a fenntartó fázis randomizációjától a relapszusig, a betegség progressziójáig vagy a halálig eltelt idő), az obszervációs csoporthoz hasonlítva (p<0,0001 log-rang próba). A medián PFS 42,2 hónap volt a fenntartó MabThera csoportban és 14,3 hónap a megfigyelt csoportban. Cox-regressziós analízist alkalmazva a betegség progressziójának vagy a halálnak a kockázata 61%-kal csökkent fenntartó MabThera-kezelés hatására a megfigyelt csoporthoz képest (95%-os CI; 45%–72%). Kaplan–Meier-módszerrel a progressziómentes betegek becsült aránya a 12. hónapban 78% volt a fenntartó MabThera-csoportban, míg a megfigyelt csoportban 57%. Az összetűlés analízis megerősítette a fenntartó MabThera-kezelés szignifikáns előnyét az obszervációs csoporttal szemben (p = 0,0039 log-rang próba). A fenntartó MabThera-kezelés a halál bekövetkezésének kockázatát 56%-kal csökkentette (95%-os CI; 22%–75%).

6. táblázat Fenntartó fázis: A MabThera hatásossági eredményeinek áttekintése az obszervációs csoporttal szemben (28 hónapos medián megfigyelési idő)

Hatásossági paraméter	Az eseményig eltelt medián idő (hónapok) Kaplan–Meier-bebecslései			Kockázatcsökkenés
	Obszerváció (N=167)	MabThera (N=167)	Log-rang p-érték	
Progressziómentes túlélés (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61%
Össztúlélés	NR	NR	0,0039	56%
A következő lymphoma-kezelésig eltelt idő	20,1	38,8	<0,0001	50%
Betegségmentes túlélés ^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Alcsoport-analízis PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
CR	14,3	52,8	0,0008	64%
PR	14,3	37,8	<0,0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56%

NR nem érték el; ^a: csak CR-t elért betegekre vonatkozik

A fenntartó MabThera-kezelés előnyét minden elemzett alcsoportban igazolták, tekintet nélkül az indukció során alkalmazott kezelési sémára (CHOP vagy R-CHOP) vagy az indukciós kezelésre adott válasz jellegére (CR vagy PR) (6. táblázat). A fenntartó MabThera-kezelés szignifikánsan megnyújtotta a medián PFS-t, mind a CHOP indukciós terápiára reagáló betegeknél (medián PFS 37,5 hónap versus 11,6 hónap, $p < 0,0001$), mind az R-CHOP indukcióra reagáló betegeknél (medián PFS 51,9 hónap versus 22,1 hónap, $p = 0,0071$). Bár az alcsoportok kicsik voltak, a fenntartó MabThera-kezelés szignifikáns előnyt jelentett az össztúlélés szempontjából mind a CHOP, mind az R-CHOP-kezelésre reagáló betegeknél, azonban ezen megfigyelés megerősítésére hosszabb követési időre van szükség.

Diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma

Egy randomizált, nyílt vizsgálatban összesen 399 előzőleg nem kezelt diffúz, nagy B-sejtes lymphomában szenvedő idős beteg (60–80 év) kapott standard CHOP kemoterápiát (ciklofoszfamid 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vinkrisztin 1,4 mg/m² (legfeljebb 2 mg az első napon) és prednizolon 40 mg/m²/nap az 1–5 napon) háromhetente nyolc cikluson keresztül, vagy MabThera 375 mg/m² plusz CHOP- (R-CHOP) kezelést. A MabThera-t a kezelési ciklus első napján adták.

A végső hatékonysági analízis magába foglalta az összes randomizált beteget (197 CHOP, 202 R-CHOP), a medián követési időtartam kb. 31 hónap volt. A két kezelési csoport kiegyensúlyozott volt a kiindulási betegségjellemzők és a betegségstátusz vonatkozásában. A végső analízis igazolta, hogy az R-CHOP-kezelés klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulást váltott ki az eseménymentes túlélés időtartamában (az elsődleges hatásossági paraméter; ahol az esemény halált, a lymphoma relapszusát, vagy progresszióját, vagy egy új antilymphoma kezelés megkezdését jelentette) ($p = 0,0001$). A Kaplan–Meier-analízis szerint az eseménymentes túlélés becsült medián időtartama 35 hónap volt az R-CHOP-csoportban, míg a CHOP-csoportban csak 13 hónap, ami 41%-os kockázatcsökkenést jelent. A 24. hónapban a becsült össztúlélés 68,2% volt az

R-CHOP-csoportban és 57,4% a CHOP-csoportban. Az össztúlélés időtartamának egy későbbi analízise, amelyet 60 hónapos (medián érték) követés után végeztek igazolta az R-CHOP-kezelés előnyét a CHOP-kezeléshez képest ($p=0,0071$), 32%-os rizikócsökkenéssel.

Az összes másodlagos paraméter analízise (válaszarányok, progressziómentes túlélés, betegség nélküli túlélés, a hatás időtartama) igazolta az R-CHOP-kezelés előnyét a CHOP-hoz hasonlítva. A teljes válaszarány 8 ciklus után 76,2% volt az R-CHOP-csoportban és 62,4% a CHOP-csoportban ($p=0,0028$). A betegség progressziójának rizikója 46%-kal, a visszaesés rizikója 51%-kal csökkent. Minden beteg-alcsoportban (nem, kor, korhoz igazított IPI, Ann Arbor stádium, ECOG, β_2 mikroglobulin, LDH, albumin, B-tünetek, nagy tumor tömegű betegség, extranodális helyek, csontvelő érintettség) az eseménymentes túlélés és össztúlélés rizikó aránya (az R-CHOP a CHOP-hoz hasonlítva), 0,83, illetve 0,95 alatt volt. Az R-CHOP-kezelés az eredmények javulását váltotta ki mind a kis-rizikójú, mind a nagy-rizikójú betegeknél a korhoz igazított IPI szerint.

Klinikai laboratóriumi megfigyelések

67 betegből egynél sem észleltek HAMA-képződést. 356 beteg közül 1,1% (4 beteg) volt ADA-pozitív.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a MabThera vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől follicularis lymphomában. Lásd 4.2 pont a gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Összehasonlították a rituximab farmakokinetikáját a MabThera egyszeri szubkután 375 mg/m², 625 mg/m² és 800 mg/m² dózisának beadása és egyszeri intravénás 375 mg/m² dózisának beadása után follicularis lymphomában szenvedő betegeknél. Szubkután alkalmazás után a rituximab felszívódása lassú, a maximális koncentráció a beadás után három nappal mérhető. Populációs farmakokinetikai elemzések alapján a becsült abszolút biohasznosulás 71%. A rituximab expozíciója 375 mg/m² és 800 mg/m² szubkután dózisok között a dózissal arányosan nőtt. A farmakokinetikai paraméterek, mint pl. a clearance, a megoszlási térfogat és az eliminációs felezési idő hasonló volt a két gyógyszerformánál.

A BP22333 vizsgálat (SparkThera)

A két részből álló 1b fázisú vizsgálatban a MabThera szubkután gyógyszerformájának farmakokinetikáját, biztonságosságát és tolerabilitását tanulmányozták fenntartó kezelésben részesülő follicularis lymphomában szenvedő betegeknél. A második részben az 1400 mg fixdózisú szubkután MabThera-t szubkután injekció formájában fenntartó kezelésként alkalmazták olyan follicularis lymphomában szenvedő betegeknél, akik korábban legalább 1 ciklus intravénás MabThera-t kaptak és reagáltak az intravénás MabThera-val végzett indukciós kezelésre.

A szubkután és az intravénás MabThera gyógyszerformákra a becsült medián C_{max} -értékek összehasonlítása a 7. táblázatban látható.

7. táblázat BP22333 vizsgálat (SparkThera): Felszívódás- a szubkután és az intravénás MabThera farmakokinetikai paramétereinek összehasonlítása

	MabThera szubkután	MabThera intravénás
Becsült medián C_{max} (kéthavonta) $\mu\text{g/ml}$	201	209
Becsült medián C_{max} (háromhavonta) $\mu\text{g/ml}$	189	184

A szubkután MabThera medián T_{max} értéke kb. 3 nap volt, míg az intravénás formánál a T_{max} az infúzió végénél vagy ahhoz közel volt mérhető.

A BO22334 vizsgálat (SABRINA)

Az első ciklus intravénás MabThera után fix dózisével 1400 mg-os szubkután MabThera-t 6 cikluson keresztül adagoltak indukciós kezelés részeként, három hetente, kemoterápiával kombinálva korábban nem kezelt follicularis lymphomában szenvedő betegeknek. A 7. ciklusban a szérumban rituximab C_{max} -értéke hasonló volt a két kezelési karon, a mértani közép- (CV%) érték 250,63 (19,01) $\mu\text{g/ml}$, illetve 236,82 (29,41) $\mu\text{g/ml}$ volt az intravénás, illetve a szubkután formánál. A mértani közép aránya ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) 0,941 volt (90%-os CI: 0,872–1,015).

Eloszlás/elimináció

A BP22333 és a BO22334 vizsgálatban a C_{min} és az AUC_{τ} mértani közép értékeit a 8. táblázat mutatja.

8. táblázat Eloszlás/elimináció - a szubkután és az intravénás MabThera farmakokinetikai paramétereinek összehasonlítása

BP22333 vizsgálat (SparkThera)				
	Mértani közép C_{min} (kéthavonta) $\mu\text{g/ml}$	Mértani közép C_{min} (háromhavonta) $\mu\text{g/ml}$	Mértani közép AUC_{τ} 2. ciklus (kéthavonta) $\mu\text{g}\times\text{nap/ml}$	Mértani közép AUC_{τ} 2. ciklus (háromhavonta) $\mu\text{g}\times\text{nap/ml}$
MabThera szubkután gyógyszerforma	32,2	12,1	5430	5320
MabThera intravénás gyógyszerforma	25,9	10,9	4012	3947
BO22334 vizsgálat (SABRINA)				
	Mértani közép C_{min} -értékek a 8. ciklus dózisának beadása előtt $\mu\text{g/ml}$		Mértani közép AUC -értékek a 7. ciklusban $\mu\text{g}\times\text{nap/ml}$	
MabThera szubkután gyógyszerforma	134,6		3778	
MabThera intravénás gyógyszerforma	83,1		2734	

Négyszázhárom, olyan follicularis lymphomában szenvedő beteg populációs farmakokinetikai analízise alapján, akik szubkután és/vagy intravénás MabThera kezelésben részesültek, egyszer vagy többször kaptak MabThera infúziót önmagában vagy kemoterápiával kombinálva, a populációs becsült érték a nem-specifikus clearance-re (CL_1), a kezdeti specifikus clearance-re (CL_2) – amelyet

valószínűleg a B-sejtek vagy a tumorterhelés befolyásolhat – illetve a megoszlási térfogat centrális kompartmentjére (V_1) vonatkozóan rendre 0,194 l/nap, 0,535 l/nap, illetve 4,37 l/nap volt. A szubkután MabThera becsült medián terminális eliminációs felezési ideje 29,7 nap volt (tartomány 9,9 – 91,2 nap). Az elemzett adatcsoport 6003 kvantifikálható mintát tartalmazott 403 olyan betegből, aki szubkután és/vagy intravénás rituximabot kapott a BP22333 vizsgálatban (3736 minta 277 betegből) és a BO22334 vizsgálatban (2267 minta 126 betegből). Huszonkilenc (0,48%) adagolás utáni adat (mindegyik a BP22333 vizsgálatból) a kvantifikálás határa alatt volt. Nem voltak hiányzó kovariáns értékek, kivéve a kiindulási B-sejt számot. A kiindulási tumorterhelés csak a BO22334 vizsgálatból állt rendelkezésre.

Különleges betegcsoportok

A BO22334 klinikai vizsgálatban összefüggést figyeltek meg a testfelszín mérete, illetve a három hetente adagolt 1400 mg szubkután rituximab és a három hetente adagolt 375 mg/m² intravénás rituximab expozíciójának aránya között a 7. ciklusban. A C_{min} érték arányai 2,29, 1,31, illetve 1,41 volt alacsony, közepes és nagy testfelszín méretekkel rendelkező betegeknél (alacsony testfelszín méret $\leq 1,70$ m², $1,70$ m² < közepes testfelszín méret $< 1,90$ m², nagy testfelszín méret $\geq 1,90$ m²). Az ezeknek megfelelő AUC τ arányok 1,66, 1,17, illetve 1,32 voltak.

Nem volt arra utaló adat, hogy a rituximab farmakokinetikáját klinikailag releváns mértékben befolyásolná a kor és a nem.

Anti-rituximab antitestet csak 13 betegnél mutattak ki, amely nem befolyásolta klinikailag releváns mértékben a dinamikus egyensúlyi állapotra jellemző clearance-t.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A rituximab nagyfokú specificitást mutatott a B-sejteken lévő CD20 antigénre. A toxicitási vizsgálatok cynomolgus majmokon kizárólag a B-sejtek várt farmakológiai csökkenését okozták a perifériás vérben és a nyirokszövetben.

Fejldéstartoxicitási vizsgálatokat végeztek cynomolgus majmokon, legfeljebb 100 mg/ttkg dózisok alkalmazásával (a 20–50. gesztációs napokon adva), amelyekben nem figyeltek meg rituximab által kiváltott, magzatra gyakorolt toxikus hatást. Megfigyeltek azonban dóziszfüggő farmakológiai B-sejt depléciót a magzatok lymphoid szerveiben, amely posztnatálisan is fennmaradt és az IgG-szint csökkenésével járt együtt az érintett újszülött állatokon. A B-sejtek száma a születés után 6 hónapon belül normalizálódott és nem csökkentette az immunizálásra adott reakciót.

Nem végeztek standard mutagenitási vizsgálatokat, mivel ezek a vizsgálatok nem relevánsak ennél a molekulánál. Nem végeztek hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokat állatokon a rituximabbal. Nem vizsgálták specifikusan a rituximab vagy az rHuPH20 termékenységre gyakorolt hatását. Általános toxicitási vizsgálatokban cynomolgus majmokon nem észleltek a hím vagy nőstény reproduktív szervekre gyakorolt negatív hatást. Továbbá, az rHuPH20 nem befolyásolta az ondó minőségét.

Egér embriofoetális fejlődési vizsgálatokban az rHuPH20 magzati súlycsökkenést és implantációs veszteséget okozott olyan szisztémás expozícióknál, amely meghaladja a humán terápiás expozíciót. Nincs arra utaló adat, hogy az rHuPH20 szisztémás expozíciója dysmorphogenesist (teratogén eltérést) okozna.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20)

L-hisztidin

L-hisztidin hidroklorid-monohidrát

α,α -trehalóz-dihidrát

L-metionin

poliszorbát 80 (E433)

injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem figyeltek meg inkompatibilitást a MabThera szubkután formája és a fecskendőkben található polipropilén vagy polikarbonát anyagok, a rozsdamentes acélból készült felszívásra és beadásra alkalmazott tűk, illetve az előre töltött fecskendők polietilén Luer-csatlakozó zárósapkája között.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Első felbontást követően

Az injekciós üvegből a fecskendőbe felszívott szubkután MabThera 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva 48 órán át, 30 °C-on világos helyen tárolva 8 órán át fizikailag és kémiaiilag stabil marad.

Mikrobiológiai megfontolások miatt a gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, az elkészítés során validált és ellenőrzöten aszeptikus körülmények szükségesek. A tárolási idő és a beadás előtti feltételek betartása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer kinyitása utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Butil-gumidugóval, alumínium fedőlappal és egy rózsaszín műanyag lepattintható koronggal ellátott, átlátszó I. típusú injekciós üveg, amely 1400 mg/11,7 ml rituximabot tartalmaz.

Egy doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A MabThera steril, tartósítószer-mentes, pirogénmentes oldat, egyszerhasználatos injekciós üvegben található. A MabThera elkészítéséhez steril tűt és fecskendőt kell használni. Az injekciós üvegben egy lehúzzható matrica található, melyen feltüntetésre kerül a hatáserősség, az adagolás módja, valamint az indikáció. Ezt a matricát használat előtt el kell távolítani az injekciós üvegről, és rá kell ragasztani a fecskendőre. A fecskendők és más éles orvosi eszközök használatára és megsemmisítésére vonatkozó alábbi utasításokat szigorúan be kell tartani:

- a tűket és fecskendőket sosem szabad újra felhasználni;
- a használt tűket és fecskendőket egy speciális, éles eszközök számára kialakított, szúrásbiztos tartályba kell helyezni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/067/003

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. június 2.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. május 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/en>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

MabThera 1600 mg szubkután oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

120 mg rituximabot tartalmaz milliliterenként.

1600 mg/13,4 ml rituximabot tartalmaz injekciós üvegenként.

A rituximab géntechnológiával előállított, egér/humán monoklonális kiméra antitest, glikozilált immunglobulin, amely humán IgG1 konstans régiókat és egér könnyű- és nehézlánc-variábilisrégió-szekvenciákat tartalmaz. Az antitestet emlős- (kínaihörcsög-ovarium) sejtszuszenzió-kultúrákban termeltetik, affinitási és ioncserélő kromatográfiával tisztítják, speciális vírusinaktiváló és -eltávolító eljárásokat is alkalmazva.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta vagy opálos, színtelen vagy sárgás folyadék, pH-értéke 5,2–5,8, ozmolalitása 300–400 mOsmol/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A MabThera korábban kezelésben nem részesült, és relapszusos/refrakter chronicus lymphocytás leukaemiában (CLL) szenvedő felnőttek kezelésére javallott, kemoterápiával kombinálva. A korábban monoklonális antitestekkel (beleértve a MabThera-t is) kezelt betegekkel, vagy a MabThera és kemoterápia kombinációs kezelésre refrakter betegekkel kapcsolatban csak korlátozottan állnak rendelkezésre a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adatok.

További információért lásd az 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A MabThera-t tapasztalt orvos szigorú felügyelete mellett, olyan helyen kell beadni, ahol az újraélesztéshez szükséges minden eszköz azonnal rendelkezésre áll (lásd 4.4 pont).

Minden egyes MabThera dózis beadása előtt egy antipiretikumot és egy antihisztamint (pl. paracetamolt és difenhidramint) tartalmazó premedikációt kell alkalmazni.

Mérlegelni kell a glükokortikoid tartalmú premedikációt, amennyiben a MabThera-t nem kombinálják glükokortikoid tartalmú kemoterápiával.

Adagolás

A MabThera szubkután gyógyszerformájának ajánlott dózisa felnőtteknél egy fix-dózisú, 1600 mg-ot tartalmazó szubkután injekció, függetlenül a beteg testfelszínétől.

A MabThera szubkután injekciók adásának elkezdése előtt minden betegnek egy teljes dózisú MabThera-t kell beadni intravénás infúzió formájában, a MabThera intravénás formájának alkalmazásával (lásd 4.4 pont).

Amennyiben nem sikerült a betegnél egy teljes dózisú MabThera intravénás infúziót beadni a váltást megelőzően, a MabThera-kezelés következő ciklusait az intravénás formával kell folytatni mindaddig, amíg egy teljes intravénás dózist sikerül beadni.

Ezért a MabThera szubkután formájára történő váltás csak a kezelés második vagy későbbi ciklusában lehetséges.

Fontos ellenőrizni a gyógyszer címkéjét, hogy a beteg biztosan a megfelelő (intravénás vagy szubkután) gyógyszerformát és hatáserősséget kapja, az orvos által előírtaknak megfelelően.

A MabThera szubkután formája intravénás felhasználásra nem alkalmazható, kizárólag szubkután injekció formájában adható be. Az 1600 mg hatáserősség szubkután alkalmazható, kizárólag a CLL kezelésére.

A tumor-lízis szindróma kockázatának csökkentése érdekében a CLL-ben szenvedő betegeknek megfelelő hidratációval és a kezelés megkezdése előtt 48 órával adott húgysavképződést gátló készítményekkel végzett profilaxis ajánlott. Azoknál a CLL-ben szenvedő betegeknek, akiknél a lymphocytaszám $25 \times 10^9/l$ -nél nagyobb, az akut infúziós reakció és/vagy citokin-felszabadulási szindróma mértékének és súlyosságának csökkentése érdekében röviddel a MabThera adása előtt 100 mg intravénás prednizon/prednizolon alkalmazása ajánlott.

A MabThera javasolt dózisa kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt és relapszusos/refrakter betegek esetében: MabThera intravénás forma 375 mg/testfelszín- m^2 az első kezelési ciklus 0. napján beadva, majd ezután a MabThera szubkután forma minden következő kezelési ciklus 1. napján, ciklusonként 1600 mg fix dózisban beadva (összesen 6 kezelési cikluson keresztül).

A kemoterápiát a MabThera adása után kell alkalmazni.

Dózismódosítás a kezelés alatt

Nem ajánlott a MabThera dózisának csökkentése. Ha a MabThera-t kemoterápiával kombinálják, a kemoterápiás gyógyszerek szokásos dóziscsökkentését kell alkalmazni (lásd 4.8 pont).

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A MabThera biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

65 éves és annál idősebb betegeknek a dózis módosítására nincs szükség.

Az alkalmazás módja

Szubkután injekciók:

A MabThera 1600 mg-os szubkután gyógyszerformáját csak szubkután injekció formájában szabad beadni kb. 7 percen keresztül. A szubkután injekciós tűt csak közvetlenül az injekció beadása előtt szabad ráhelyezni a fecskendőre, hogy elkerülhető legyen a tű eldugulása.

A MabThera szubkután formáját a hasfal bőre alá kell beadni és soha nem szabad olyan területen alkalmazni, ahol a bőr vörös, véraláfutásos, érzékeny, kemény, illetve anyajegyek vagy hegek területén.

Az injekciót csak a hasfalon lehet alkalmazni, mivel nincsen adat az injekció egyéb helyen történő beadásáról.

A szubkután formával történő MabThera-kezelés során az egyéb szubkután formában alkalmazott gyógyszereket lehetőleg más területen kell beadni.

Ha az injekció adását megszakítják, azt ugyanazon a területen vagy adott esetben más területen lehet folytatni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy egér fehérjével, hialuronidázzal, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont).

Súlyosan legyengült immunrendszerű betegek.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A 4.4 pontban közölt információk a MabThera szubkután gyógyszerformájának jóváhagyott indikációira, a *non-Hodgkin-lymphoma kezelésére* (1400 mg-os hatáserősség) valamint a *CLL kezelésére* (1600 mg-os hatáserősség) vonatkoznak. Az egyéb indikációkra vonatkozó információk a MabThera intravénás formájának alkalmazási előírásában találhatók.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia

A MabThera alkalmazása a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) fokozott kockázatával járhat. A betegeknél rendszeres időközönként ellenőrizni kell a progresszív multifokális leukoencephalopathiára utaló minden új vagy súlyosbodó neurológiai panaszt vagy tünetet. Amennyiben a progresszív multifokális leukoencephalopathia gyanúja fennáll, a betegség kizárásáig a további adagolást fel kell függeszteni. A klinikusnak értékelni kell a beteg állapotát és el kell dönteni, hogy a tünetek lehetnek-e a neurológiai diszfunkció jelei, és ha igen, utalhatnak-e esetleg a progresszív multifokális leukoencephalopathiára. Neurológussal történő konzultációt is meg kell fontolni, ha klinikailag indokolt.

Kétséges esetekben további vizsgálatok, így MR-vizsgálat, lehetőleg kontrasztanyaggal, a liquor JC vírus DNS tesztje és ismételt neurológiai vizsgálat megfontolandók.

Az orvosnak különösen azokra a progresszív multifokális leukoencephalopathiára utaló tünetekre kell figyelnie, amelyeket a beteg esetleg nem vesz észre (pl. kognitív, neurológiai vagy pszichiátriai tünetek). A betegeket is figyelmeztetni kell, hogy tájékoztassák társukat vagy gondviselőjüket a kezelésről, mivel ők felfigyelhetnek olyan tünetekre is, amelyeket a beteg nem észlel.

Amennyiben egy betegnél kialakul a progresszív multifokális leukoencephalopathia, a MabThera alkalmazását véglegesen be kell fejezni.

Legyengült immunrendszerű progresszív multifokális leukoencephalopathiában szenvedő betegeknél az immunrendszer regenerálódását követően stabilizálódást vagy javulást tapasztaltak. Továbbra sem

ismert, hogy a progresszív multifokális leukoencephalopathia korai felismerése és a MabThera-kezelés megszakítása hasonlóan stabilizálódáshoz vagy javuláshoz vezet-e.

Infúzióval/alkalmazással kapcsolatos reakciók

MabThera-kezelés során infúzióval/alkalmazással kapcsolatos reakciók fordulhatnak elő. Ezek citokinek és/vagy más kémiai mediátorok felszabadulásával függhetnek össze. Lehetséges, hogy a citokinfelszabadulási szindrómát klinikailag nem lehet megkülönböztetni az akut túlérzékenységi reakcióktól.

Az alábbiakban leírt reakciók, így a citokinfelszabadulási szindróma, a tumorlízis szindróma, valamint az anafilaxiás és túlérzékenységi reakciók nem specifikusan a MabThera beadásának módjával függhetnek össze és a MabThera mindkét gyógyszerformájával megfigyelhetők.

Beszámoltak súlyos, halálos kimenetelű infúzióval kapcsolatos reakciókról a MabThera intravénás formájának forgalomba hozatalát követő alkalmazása során, amely az első MabThera intravénás infúzió beadásának megkezdése után 30 perc és 2 óra közötti időtartamon belül lépett fel. Ezen reakciókat pulmonális események és néhány esetben gyors tumorlízis, illetve a tumorlízis szindróma jelei, valamint láz, hidegrázás, borzongás, hypotensio, urticaria, angioödéma és más tünetek jellemezték (lásd 4.8 pont).

Súlyos citokinfelszabadulási szindrómára jellemző a súlyos dyspnoe, amelyet gyakran bronchospasmus és hypoxia kísér, ezen kívül előfordul még láz, hidegrázás, borzongás, urticaria és angioödéma. Ez a szindróma együtt járhat a tumorlízis szindróma néhány jellemző tünetével, mint pl. hyperurikaemia, hyperkalaemia, hypocalcaemia, hyperphosphataemia, akut veseelégtelenség, emelkedett laktát-dehidrogenáz (LDH), valamint kísérheti még akut légzési elégtelenség és halál. Az akut légzési elégtelenséget olyan jelenségek is kísérhetik, mint pulmonalis interstitialis infiltráció vagy ödéma, amely a mellkas röntgenen látható. A szindróma gyakran az első infúzió megkezdése után egy-két órán belül jelentkezik. A kedvezőtlen kimenetel tekintetében fokozott kockázatúak lehetnek azok a betegek, akiknél már előfordult pulmonalis elégtelenség vagy akiknél pulmonalis tumorinfiltráció áll fenn, ezért őket fokozott figyelemmel kell kezelni. Amennyiben súlyos citokinfelszabadulási szindróma fejlődik ki, az infúziót azonnal abba kell hagyni (lásd 4.2 pont) és erőteljes tüneti kezelést kell alkalmazni. Minthogy a klinikai tünetek kezdeti javulását romlás követheti, ezeket a betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani mindaddig, amíg a tumorlízis szindróma és a pulmonalis infiltráció megoldódik, vagy kizárható. A jelek és tünetek teljes megszűnése után a továbbkezelt betegeknél ritkán jelentkezett ismételt súlyos citokinfelszabadulási szindróma.

Azokat a betegeket, akiknél a tumor tömege nagy, vagy akiknél a keringő malignus sejtek száma nagy ($\geq 25 \times 10^9/l$), mint pl. a CLL-ben szenvedő betegeknél, és akiknél ezért fokozott a különösen súlyos citokinfelszabadulási szindróma kockázata, a legnagyobb óvatossággal kell kezelni. Ezeket a betegeket az első infúzió teljes időtartama során nagyon gondos megfigyelés alatt kell tartani. Ilyen betegek esetében megfontolandó az első infúziónál az infúzió sebességének csökkentése vagy a dózis két napra történő elosztása az első ciklusban és minden azt követő ciklusban, ha a lymphocytaszám még nagyobb mint $25 \times 10^9/l$.

Fehérjék intravénás alkalmazása során a betegeknél anaphylaxiás és más túlérzékenységi reakciók előfordulását jelentették. A citokinfelszabadulási szindrómával ellentétben a valódi túlérzékenységi reakciók tipikusan az infúzió megkezdése után néhány percen belül jelentkeznek. A túlérzékenységi reakciók kezelésére szolgáló szerek – pl. epinefrin (adrenalin), antihisztaminok és glükokortikoidok – rendelkezésre kell, hogy álljanak a MabThera-kezelés során, hogy azonnal alkalmazhatók legyenek allergiás reakció esetén. Az anaphylaxia klinikai tünetei hasonlóan tűnhetnek a citokinfelszabadulási szindróma klinikai tüneteivel (lásd fent). Túlérzékenységi reakciókat ritkábban közöltek, mint citokinfelszabadulásnak tulajdonítható reakciókat.

További reakciók, amelyeket néhány esetben jelentettek: myocardialis infarctus, pitvarfibrilláció, pulmonalis oedema és akut reverzibilis thrombocytopenia.

Mint ahogy hypotensió fordulhat elő a MabThera beadásakor, megfontolandó a vérnyomáscsökkentő kezelés felfüggesztése 12 órával a MabThera beadása előtt.

A MabThera-val kezelt betegek 77%-ánál figyeltek meg valamilyen, az infúzió által kiváltott mellékhatást (beleértve a citokinfelszabadulási szindrómát is, amit hypotensió és bronchospasmus kísért a betegek 10%-ánál), lásd 4.8 pont. Ezek a tünetek általában reverzibilisek, ha az infúziót átmenetileg felfüggesztik, és lázcsillapítót, antihisztamint, illetve alkalmanként oxigént, intravénás sóoldatot vagy bronchuságítót és szükség esetén glükokortikoidokat adagolnak. Lásd fent a citokinfelszabadulási szindrómát, mint súlyos reakciót.

Klinikai vizsgálatokban a MabThera szubkután formájával történő kezelés során a betegek legfeljebb 50%-ánál észleltek az alkalmazással összefüggő reakciókat. A szubkután injekció beadása után 24 órán belül fellépő reakciók közé tartozott az erythema, pruritus, bőrkütés és az injekció beadási helyén fellépő reakciók, mint fájdalom, duzzanat és bőrpír. Ezek általában enyhék vagy közepesen súlyosak (1-es vagy 2-es fokozatúak) és átmenetiek voltak (lásd 4.8 pont).

Klinikai vizsgálatokban a MabThera szubkután formájával történő kezelés során nagyon gyakoriak voltak a helyi bőrreakciók. A tünetek közé tartozott a fájdalom, duzzanat, induráció, vérzés, erythema, pruritus és bőrkütés (lásd 4.8 pont). Néhány helyi bőrreakció a MabThera szubkután beadása után több mint 24 óra múlva jelentkezett. A MabThera szubkután injekció beadása után fellépő helyi bőrreakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, és specifikus kezelés nélkül megszűnt.

A MabThera szubkután injekciós kezelés elkezdése előtt minden betegnek be kell adni egy teljes dózisu intravénás MabThera-t, a MabThera intravénás gyógyszerformájának alkalmazásával. Az alkalmazással összefüggő reakciók legnagyobb kockázatát általában az első ciklusnál figyelték meg. A MabThera-kezelés intravénás infúzióval történő kezdése esetén az alkalmazással összefüggő reakciók jobban kézben tarthatók az intravénás infúzió lassításával vagy leállításával.

Amennyiben a váltást megelőzően a betegnél nem sikerült egy teljes dózisu MabThera intravénás infúziót beadni, a MabThera kezelést intravénásan kell folytatni a következő ciklusokban mindaddig, amíg egy teljes intravénás dózist sikerül beadni. Ennek megfelelően a MabThera szubkután formájára történő váltás csak a kezelés második vagy későbbi ciklusaiban lehetséges.

Az intravénás formához hasonlóan a MabThera szubkután injekciót is olyan helyen szabad beadni, ahol az újraélesztéshez szükséges minden eszköz azonnal rendelkezésre áll egy tapasztalt orvos szigorú felügyelete mellett. Minden egyes szubkután MabThera dózis beadása előtt egy analgetikumot/antipiretikumot és egy antihisztamint tartalmazó premedikációt kell alkalmazni. Mérlegelni kell a glükokortikoid tartalmú premedikációt is.

A MabThera szubkután injekció beadása után a betegeket legalább 15 percen át megfigyelés alatt kell tartani. A túlérzékenységi reakciók fokozott kockázata esetén a megfigyelési periódus hosszabb is lehet.

A betegeknél fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy azonnal értesítsék kezelőorvosukat, ha a gyógyszer beadása után bármikor súlyos túlérzékenységi reakcióra vagy citokinfelszabadulási szindrómára utaló tünetek lépnek fel.

Szívbetegségek

Angina pectoris, arrhythmia, így pitvarlebegés és fibrilláció, szívelégtelenség és/vagy szívinfarktus fordult elő a MabThera-val kezelt betegeknél, ezért szívbetegségben szenvedő és/vagy cardiotoxikus kemoterápiával kezelt betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani.

Hematológiai toxicitás

Bár a MabThera monoterápiában nem myelosuppressív, óvatosan kell eljárni olyan betegek kezelése esetén, akiknek a neutrofil száma $<1,5 \times 10^9/l$ és/vagy a vérlemezkeszáma $<75 \times 10^9/l$, minthogy csekély számú klinikai tapasztalat áll rendelkezésre ezen a betegcsoportra vonatkozóan. A MabThera intravénás formáját 21 olyan betegnek adták, akik autolog csontvelő transzplantáción estek át és más olyan rizikócsoportba tartozó betegeknek is, akiknek feltételezhetően csökkent volt a csontvelő funkciója. Ezenél a betegeknél a MabThera nem váltott ki myelotoxikus hatást.

A MabThera-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a teljes vérképet, beleértve a neutrofil- és a vérlemezkeszámot.

Fertőzések

A MabThera-kezelés során súlyos fertőzések fordulhatnak elő, amelyek halálos kimenetelűek is lehetnek (lásd 4.8 pont). A MabThera nem alkalmazható aktív, súlyos fertőzésben szenvedő betegeknél (pl. tuberkulózis, sepsis és opportunist fertőzések, lásd 4.3 pont).

Fokozott óvatosság ajánlott, ha a MabThera alkalmazását olyan betegeknél mérlegelik, akiknél előfordult visszatérő vagy krónikus fertőzés vagy az alapbetegségükből kifolyólag hajlamosak lehetnek súlyos fertőzésekre (lásd 4.8 pont).

A hepatitis B reaktiválódását, beleértve halálos kimenetelű fulmináns hepatitist is jelentették intravénás MabThera kezelésben részesülő betegeknél. Ezen betegek nagy része citotoxikus kemoterápiában is részesült. Egy a relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő betegeken végzett vizsgálatból származó korlátozott adatok szerint a MabThera-kezelés is ronthatja a primér hepatitis B-fertőzések kimenetelét. A MabThera-kezelés megkezdése előtt minden betegnél el kell végezni a hepatitis B-vírus (HBV) szűrését. A szűrés ki kell, hogy terjedjen legalább a HBsAg-státuszra és a HBcAb-státuszra. Ezek a helyi irányelvek szerint más markerek szűrésével is kiegészíthetők. Aktív hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeket nem szabad MabThera-val kezelni. A hepatitis B-pozitív szerológiájú betegek (vagy HBsAg vagy HBcAb) konzultáljanak hepatológussal a kezelés megkezdése előtt, valamint megfigyelés alatt kell, hogy álljanak és a hepatitis B reaktiválódásának elkerülése érdekében, a helyi orvosi előírásoknak megfelelő ellátásban kell részesülniük.

Nagyon ritkán progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) eseteket jelentettek a MabThera intravénás formájának forgalomba hozatalát követően, CLL-ben történő alkalmazása során (lásd 4.8 pont). A betegek többsége a MabThera-t kemoterápiával kombinálva kapta vagy egy hemopoetikus őssejt transzplantáció részeként.

Enterovírusos meningoencephalitist, beleértve halálos kimenetelű eseteket jelentettek a rituximab alkalmazása során.

Fertőzések álnegatív szerológiai vizsgálati eredménye

Mivel a rituximabbal kezelt betegeknél fertőzések álnegatív szerológiai vizsgálati eredményéről számoltak be, a ritka fertőző betegségekre, pl. a nyugat-nílusi vírushalálra és a neuroborreliosisra utaló tüneteket mutató betegek esetén megfontolandó az alternatív diagnosztikai eszközök alkalmazása.

Immunizálás

A MabThera-kezelést követően élő vírus vakcinával történő immunizálás biztonságosságát nem vizsgálták non-Hodgkin-lymphomában és CLL-ben szenvedő betegeknél. Élő vírust tartalmazó oltóanyagokkal végzett védőoltás nem ajánlott. A MabThera-kezelésben részesülő betegek kaphatnak nem élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat, azonban a nem élő vakcinák alkalmazásakor a válaszarány csökkenhet. Egy nem randomizált vizsgálatban a relapszusos, alacsony malignitású non-Hodgkin-lymphomában szenvedő, intravénás MabThera monoterápiában részesülő betegek közül - kezeletlen, egészséges kontrollokkal összehasonlítva - kevesebben reagáltak a tetanusz emlékeztető antigénnel (16% versus 81%) és a Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantigénnel (4% versus 69%, min. kétszeres antitest-titer emelkedést vizsgálva) történő oltásra. Figyelembe véve a két betegség közötti hasonlóságot, a CLL-ben szenvedő betegek esetében hasonló eredmények feltételezhetőek, azonban ezt klinikai vizsgálatok során nem tanulmányozták.

Az antigének egy csoportja (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, mumpsz, rubeola és bárányhimlő) elleni antitest-titerek kezelés előtti átlaga a MabThera kezelést követően legalább 6 hónapig változatlan maradt.

Bőrreakciók

Súlyos bőrreakciókat, mint toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma) és Stevens—Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). Ilyen esemény megjelenésekor, amennyiben feltételezhető a MabThera-val való összefüggés, a kezelést végleg abba kell hagyni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Jelenleg kevés adat áll rendelkezésre a MabThera lehetséges gyógyszerkölsönhatásaira vonatkozóan.

CLL-ben szenvedő betegek esetében a MabThera együttadása nem volt hatással a fludarabin vagy ciklofoszfamid farmakokinetikájára. Továbbá, a fludarabinnak és a ciklofoszfamidnak nem volt egyértelmű hatása a MabThera farmakokinetikájára.

Azoknál a betegeknél, akiknek humán anti-egér antitest- (HAMA) vagy gyógyszer elleni antitest- (ADA) titerük van, allergiás vagy túlérzékenységi reakciók léphetnek fel, ha más diagnosztikus vagy terápiás monoklonális antitestekkel kezelik őket.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A rituximab B-sejtdeplációs betegeknél észlelt hosszú retenciós ideje miatt a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a MabThera-kezelés befejezése után további 12 hónapig.

Terhesség

Ismert, hogy az IgG immunglobulinok átjutnak a placentán.

MabThera kezelésben részesülő anyák újszülötteinek B-sejt szintjét klinikai vizsgálatokban nem tanulmányozták. Nincsenek megfelelő és jól kontrollált, terhes nőkön végzett vizsgálatokból származó adatok, azonban átmeneti B-sejt-deplációt és lymphocytopeniát jelentettek néhány olyan csecsemő esetében, akik a terhességük során MabThera-val kezelt anyáktól születtek. Hasonló hatásokat észleltek állatkísérletekben is (lásd 5.3 pont). Ezért a MabThera nem adható terhes nőknek, kivéve ha a lehetséges előny meghaladja a potenciális kockázatot.

Szoptatás

A rituximab anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatos korlátozott számú adat szerint az anyatejben mérhető rituximab-koncentráció nagyon alacsony (a relatív csecsemődózis kevesebb mint 0,4%). Néhány utánkövetett eset a szoptatott csecsemők normális növekedését és fejlődését írja le 2 éves korig. Mivel ezek az adatok korlátozottak és a szoptatott csecsemőkre gyakorolt hosszú távú hatások ismeretlenek, az anyáknak a rituximab-kezelés alatt és optimálisan a terápiát követő 6 hónapig nem ajánlott a szoptatás.

Termékenység

Állatkísérletekben a rituximab vagy a rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20) nem gyakorolt negatív hatásokat a reprodukív szervekre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A MabThera-nak a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták, de a farmakológiai hatás és az eddig jelentett mellékhatások arra utalnak, hogy a MabThera nem vagy alig befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az ebben a pontban található információk a MabThera onkológiai alkalmazására vonatkoznak. Az autoimmun javallatokra vonatkozó információk a MabThera intravénás formájának alkalmazási előírásában találhatók.

A biztonságossági profil összefoglalása

A fejlesztési programban a MabThera szubkután gyógyszerformájának biztonságossági profilja hasonló volt, mint az intravénás formáé, kivéve a helyi bőrreakciókat. A MabThera szubkután gyógyszerformájával kezelt betegeknél nagyon gyakoriak voltak a helyi bőrreakciók, beleértve az injekció beadásának helyén megjelenő reakciókat. A fázis 3 SABRINA (BO22334) vizsgálatban a MabThera szubkután gyógyszerformájával kezelt betegek legfeljebb 20%-ánál jelentettek helyi bőrreakciókat. A MabThera szubkután gyógyszerformáját vizsgáló karon a leggyakrabban előforduló helyi bőrreakció az injekció beadásának helyén fellépő erythema (13%), fájdalom (7%) és oedema (4%) volt. A szubkután adagolást követő mellékhatások enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, kivéve egy beteget, aki 3-as fokozatú helyi bőrreakcióról (injekció beadásának helyén fellépő bőrkiütés) számolt be az első szubkután MabThera beadását követően (2. ciklus). A helyi bőrreakciók bármely fokozatának előfordulása a MabThera szubkután gyógyszerformáját vizsgáló karon az első szubkután ciklust (2. ciklus) követően volt a leggyakoribb, majd a másodiknál, és az ezt követő injekciók során az előfordulás gyakorisága csökkent. Hasonló eseményeket figyeltek meg és jelentettek a CLL-ben szenvedő betegekkkel végzett SAWYER vizsgálatban (BO25341) a MabThera szubkután karon kezelt betegek legfeljebb 42%-ánál. A leggyakrabban előforduló helyi bőrreakciók az injekció beadásának helyén előforduló erythema (26%), fájdalom (16%) és duzzanat (5%) voltak. A SAWYER vizsgálatban két betegnél jelentkezett 3-as fokozatú helyi bőrreakció (az injekció beadásának helyén előforduló erythema, az injekció beadásának helyén előforduló fájdalom, és az injekció beadásának helyén előforduló duzzanat).

A MabThera szubkután gyógyszerformájának alkalmazása során jelentett mellékhatások

Három klinikai vizsgálatban: a SparkThera, SABRINA (két, non-Hodgkin-lymphomában szenvedő betegekkkel végzett vizsgálat) és a CLL-ben szenvedő betegekkkel végzett SAWYER vizsgálatban tanulmányozták a MabThera szubkután gyógyszerformájával kapcsolatos, az alkalmazással összefüggő heveny reakciók kockázatát.

A SABRINA vizsgálatban két betegnél (2%) jelentettek az alkalmazással összefüggő súlyos (legalább 3-as fokozatú) reakciót a MabThera szubkután injekció beadása után. Ezek a mellékhatások a 3-as fokozatú, az injekció beadásának helyén fellépő bőrkiütés, valamint szájszárazság voltak.

A SparkThera vizsgálatban nem számoltak be súlyos, az alkalmazással összefüggő reakcióról.

A SAWYER vizsgálatban (BO25341) 4 betegnél (5%) jelentettek súlyos (legalább 3-as fokozatú), az alkalmazással összefüggő reakciót a MabThera szubkután adagolását követően. Ezek az események 4-es fokozatú thrombocytopenia, 3-as fokozatú szorongás, az injekció beadásának helyén előforduló erythema és urticaria voltak.

A MabThera intravénás gyógyszerformájának alkalmazása során jelentett mellékhatások

Non-Hodgkin-lymphomában és chronicus lymphocytás leukaemiában szerzett tapasztalatok

A MabThera általános biztonságossági profilja non-Hodgkin-lymphomában és CLL-ben a klinikai vizsgálatokban részt vett betegek adatain, illetve a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokon alapul. Ezeket a betegeket vagy MabThera monoterápiával (indukciós kezelésként vagy indukciós kezelést követő fenntartó kezelésként) vagy kemoterápiával kombinálva kezelték.

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a MabThera-kezelésben részesülő betegeknél az infúzióval kapcsolatos mellékhatások, amelyek a betegek többségénél az első infúzió alatt fordultak elő. Az infúzióval kapcsolatos mellékhatások incidenciája a későbbi infúziók során jelentősen csökken, nyolc dózis MabThera-infúzió után kevesebb, mint 1%.

A klinikai vizsgálatokban fertőzések események (főként bakteriális és vírusos) a non-Hodgkin-lymphomás betegek kb. 30-55%-ánál, a CLL-ben szenvedő betegek 30-50%-ánál fordultak elő.

A leggyakoribb jelentett vagy megfigyelt súlyos mellékhatások a következők:

- infúzióval kapcsolatos mellékhatások (beleértve a citokinfelszabadulási, illetve tumorlízis szindrómát is) lásd 4.4 pont;
- fertőzések, lásd 4.4 pont;
- cardiovascularis betegségek, lásd 4.4 pont.

Az egyéb súlyos, jelentett gyógyszer mellékhatások között van a hepatitis B reaktiválódása és a progresszív multifokális leukoencephalopathia (lásd 4.4 pont).

A MabThera önmagában történő vagy kemoterápiával kombinált alkalmazása során jelentett mellékhatások gyakoriságát az 1. táblázat foglalja össze. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A csak a forgalomba hozatalt követően azonosított mellékhatások és azok, amelyeknél a gyakoriságot nem lehet megbecsülni a „nem ismert” gyakoriság alatt kerülnek felsorolásra, lásd lábjegyzetben.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

1. táblázat A klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások MabThera monoterápiás/fenntartó kezelésben vagy kemoterápiával kombinált kezelésben részesült, non-Hodgkin-lymphomában és chronicus lymphocytás leukaemiában szenvedő betegeknél

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	bakteriális fertőzések, vírusfertőzések, *bronchitis	szepszis, *tüdőgyulladás, *lázás fertőzés, *herpes zoster, *légtúti fertőzés, gombás fertőzések, ismeretlen eredetű fertőzések, *akut bronchitis, *sinusitis, hepatitis B ¹		súlyos vírusfertőzés ²		enterovírusos meningoencephalitis ^{2, 3}
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	neutropenia, leukopenia, *lázás neutropenia, *thrombocytopenia	anaemia, *pancytopenia, *granulocytopenia	coagulációs zavarok, aplasztikus anaemia, haemolyticus anaemia, lymphadenopathia		a szérum IgM-szint átmeneti növekedése ⁴	késői neutropenia ⁴
Immunrendszeri betegségek és tünetek	infúzióval kapcsolatos reakciók ⁵ , angioödéma	túlérzékenység		anaphylaxia	Tumorlízis-szindróma, citokin felszabadulási szindróma ⁵ , szérumbetegség	infúzióval kapcsolatos akut, reverzibilis thrombocytopenia ⁵
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hyperglykaemia, testtömegcsökkenés, perifériás ödéma, arcödéma, LDH-emelkedés, hypocalcaemia				
Pszichiátriai kórképek			depresszió, idegesség			
Idegrendszeri betegségek és tünetek		paraesthesia, hypaesthesia, agitáció, álmatlanság, vasodilatatio, szédülés, szorongás	dysgeusia		perifériás neuropathia, arcidegbénulás ⁶	cranialis neuropathia, egyéb érzéskiesések ⁶
Szembetegségek és szemészeti tünetek		könnytermelés zavara, conjunctivitis			súlyos látásvesztés ⁶	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		tinnitus, fülfájás				Hallásvesztés ⁶

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		+myocardialis infarctus ^{5 és 7} , +arrhythmia, +pitvarfibrilláció, tachycardia, +szívbetegség	+balkamra- elégtelenség, +supraventricularis tachycardia, +ventricularis tachycardia, +angina, +myocardialis ischaemia, bradycardia	súlyos cardialis betegségek ^{5 és 7}	Szívelégtelen-ség ^{5 és 7}	
Érbetegségek és tünetek		hypertensio, orthostaticus hypotensio, hypotensio			vasculitis (elsősorban cutan), leukocytoclas-ticus vasculitis	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Bronchospasmus ⁵ , légzőrendszeri betegség, mellkasi fájdalom, dyspnoe, fokozott köhögés, rhinitis	asthma, bronchiolitis obliterans, tüdőbetegség, hypoxia	interstitialis tüdőbetegség ⁸	légzési elégtelenség ⁵	tüdőinfiltráció
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	émelygés	hányás, hasmenés, hasi fájdalom, dysphagia, stomatitis, székrekedés, dyspepsia, anorexia, torokirritáció	haspuffadás		emésztőrend-szeri perforáció ⁸	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	pruritus, börkiütés, +alopecia	urticaria, izzadás, éjszakai izzadás, +bőrbetegség			súlyos bullosus bőrreakciók, Stevens– Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrosis (Lyell-szindróma) ⁸	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		fokozott izomtónus, myalgia, arthralgia, hátfájdalom, nyakfájdalom, fájdalom				
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek					Veseelégtelenség ⁵	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz, hidegrázás, asthenia, fejfájás	tumorfájdalom, kipirulás, elesettség, megfázásra jellemző tünetek, +fáradtság, +hidegrázás, +több szervi elégtelenség ⁵	fájdalom az infúzió helyén			

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	csökkent IgG-szint					
Minden mellékhatás gyakorisága az összes súlyossági fokozatba eső reakció (enyhétől a súlyosig) figyelembe vételével került meghatározásra, kivéve a "+" jelzett mellékhatásokat, amelyeknél csak a súlyos reakciók kerültek beszámításra (≥ 3-as fokozat, NCI common toxicity criteria). A vizsgálatokban megfigyelt legnagyobb gyakoriság került csak megemlítésre. ¹ beleértve a reaktiválódást és új fertőzést; gyakoriság R-FC séma alapján a relapszusos/refrakter chronicus lymphocytás leukaemiában ² lásd alább a fertőzések fejezetét is ³ a forgalomba hozatal utáni felügyelet során figyelték meg. ⁴ lásd alább a Hematológiai mellékhatások fejezetét is ⁵ lásd alább az infúzióval kapcsolatos reakciók fejezetét is. Ritkán halálos kimenetelű eseteket jelentettek. ⁶ a cranialis neuropathia jelei és tünetei. Különböző időpontokban, a MabThera-kezelés befejezése után legfeljebb néhány hónappal fordultak elő. ⁷ főként már meglévő szívbetegségben szenvedő és/vagy cardiotoxikus kemoterápiával kezelt betegeknél volt megfigyelhető és leginkább az infúzióval kapcsolatos reakciókkal függött össze. ⁸ halálos kimenetelű esetek is előfordultak						

A következőket mellékhatásként jelentették a klinikai vizsgálatok során, de hasonló vagy kisebb incidenciával fordultak elő a MabThera karokban, mint a kontroll karokban: haematotoxicitás, neutropeniás fertőzés, húgyúti fertőzés, érzészavar, pyrexia.

Az infúzióval kapcsolatos mellékhatásokra gyanús jeleket és tüneteket a betegek több mint 50%-ánál jelentettek a MabThera intravénás forma klinikai vizsgálataiban, ezek főként az első infúziót követően, általában az első egy-két órán belül voltak észlelhetők. A főbb tünetek többek közt láz, hidegrázás és borzongás voltak. Az egyéb tünetek a kipirulás, angioödéma, bronchospasmus, hányás, hányinger, urticaria/bőrkíütés, fáradtság, fejfájás, torokirritáció, rhinitis, pruritus, fájdalom, tachycardia, hypertensio, hypotensio, dyspnoe, dyspepsia, asthenia és a tumorlízis szindróma tünetei voltak. Infúzióval kapcsolatos súlyos mellékhatások (így bronchospasmus, hypotensio) az esetek legfeljebb 12%-ában fordultak elő. Ezekon kívül néhány esetben jelentettek még myocardialis infarctust, pitvarfibrillációt, tüdőödémát és akut reverzibilis thrombocytopeniát. A korábban meglévő szívbetegségek, így az angina pectoris vagy pangásos szívelégtelenség vagy súlyos cardialis betegségek (szívelégtelenség, myocardialis infarctus, pitvarfibrilláció) rosszabbodását, tüdőödémát, többszervi elégtelenséget, tumorlízis-szindrómát, citokinfelszabadulási szindrómát, veseelégtelenséget és légzési elégtelenséget alacsonyabb vagy ismeretlen gyakorisággal jelentettek. Az infúzió beadásával összefüggő reakciók incidenciája jelentősen csökkent a következő infúziók során és a nyolcadik MabThera-t tartalmazó kezelési ciklusig 1% alá csökkent.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

A MabThera B-sejt-depléciót váltott ki a betegek kb. 70-80%-ánál, de ez csak kevés betegnél járt együtt a szérum-immunglobulinszint csökkenésével.

A randomizált vizsgálatok MabThera-t tartalmazó karjában magasabb incidenciával jelentettek lokális Candida fertőzéseket, illetve herpes zostert. Súlyos fertőzéseket a MabThera monoterápiával kezelt betegek kb. 4%-ánál jelentettek. A legfeljebb 2 évig tartó fenntartó MabThera-kezelés során a fertőzéseket, beleértve a 3-as vagy 4-es fokozatú fertőzéseket is, általánosságban nagyobb gyakorisággal figyelték meg az obszervációs csoporthoz képest. A két éves kezelési periódus alatt a fertőzések tekintetében kumulatív toxicitást nem jelentettek. MabThera-kezelés során ezen kívül más, súlyos, néhány esetben halálos kimenetelű új vagy kiújult vagy súlyosbodott vírusfertőzéseket is jelentettek. A betegek többsége a MabThera-t kemoterápiával kombinálva vagy egy hemopoetikus őssejttranszplantáció részeként kapta. Ezekre a súlyos vírusfertőzésekre példák a herpes vírusok (Cytomegalovírus, Varicella zoster és Herpes simplex-vírus), a JC-vírus (progresszív multifokális leukoencephalopathia [PML]), enterovírus (meningoencephalitis) és a hepatitis C-vírus által okozott fertőzések (lásd 4.4 pont). Halálos kimenetelű PML-eseteket, amelyek a betegség progressziója és az

ismételt kezelés után történtek, szintén jelentettek a klinikai vizsgálatokban. A hepatitis B reaktiválódásának eseteit is jelentették, amelynek többsége olyan betegeknél fordult elő, akik a MabThera-t citotoxikus kemoterápiával kombinálva kapták. A relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő betegeknél a 3. és 4. fokozatú hepatitis B fertőzés incidenciája (a reaktiválódott és elsődleges fertőzés) az R-FC-csoportban 2%, míg az FC-csoportban 0% volt. A már korábban meglévő Kaposi-sarcoma progresszióját figyelték meg MabThera-val kezelt betegeknél. Ezek az esetek nem jóváhagyott indikációkban fordultak elő és a betegek többsége HIV-fertőzött volt.

Hematológiai mellékhatások

A klinikai vizsgálatokban 4 hetes MabThera monoterápia során hematológiai eltérések csak kevés betegnél fordultak elő és általában enyhék és reverzibilisek voltak. Súlyos (3-4-es fokozatú) neutropenia a betegek 4,2%-ánál, súlyos anaemia a betegek 1,1%-ánál és súlyos thrombocytopenia a betegek 1,7%-ánál fordult elő. A legfeljebb 2 évig tartó fenntartó MabThera-kezelés során magasabb incidenciával jelentettek leukopeniát (5% versus 2%, 3-4-es fokozat) és neutropeniát (10% versus 4%, 3-4-es fokozat), mint az obszervációs csoportban. A thrombocytopenia incidenciája alacsony volt (< 1%, 3-4-es fokozat) és a kezelési karok között nem volt különbség. A kezelési ciklus alatt a MabThera és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél végzett vizsgálatokban a 3-4-es fokozatú leukopeniát (R-CHOP 88% versus CHOP 79%, R-FC 23% versus FC 12%), 3-4-es fokozatú neutropeniát (R-CVP 24% versus CVP 14%, R-CHOP 97% versus CHOP 88%, R-FC 30% versus FC 19% előzőleg nem kezelt CLL esetén), és a 3-4-es fokozatú pancytopeniát (R-FC 3% versus FC 1% előzőleg nem kezelt CLL esetén) általában magasabb incidenciával jelentették, mint a csak kemoterápiában részesülő betegeknél. Azonban a MabThera és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél észlelt magasabb neutropenia incidencia nem járt együtt a fertőzések és parazitafertőzések incidenciájának növekedésével a csak kemoterápiával kezelt betegekhez képest. A MabThera intravénás formájával végzett vizsgálatokban, korábban nem kezelt és relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő betegeknél megállapították, hogy az R-FC kezelésben részesült betegek legfeljebb 25%-ánál a neutropenia elhúzódott (meghatározása: a neutrophilszám $1 \times 10^9/l$ alatt marad az utolsó dózist követő 24. és 42. nap között) vagy később alakult ki (meghatározása: a neutrophilszám $1 \times 10^9/l$ alatt van az utolsó dózist követő 42 napon túl olyan betegeknél, akiknél korábban nem fordult elő elhúzódó neutropenia, vagy akiknél 42 napnál hamarabb rendeződött) a MabThera és FC kombinációs kezelést követően. Az anaemia incidenciája tekintetében nem volt megfigyelhető különbség. Néhány esetben késői neutropeniát jelentettek, amelyek az utolsó MabThera-infúzió alkalmazása után több mint négy héttel fordultak elő. A CLL első vonalbeli kezelésének vizsgálatában a Binet stádiumbeosztás szerinti „C” stádiumban lévő betegek az R-FC karon több nemkívánatos eseményt tapasztaltak, mint az FC karon (R-FC 83% versus FC 71%). A relapszusos/refrakter CLL-vizsgálatban 3-4-es fokozatú thrombocytopeniát a betegek 11%-ánál jelentettek az R-FC-csoportban míg a betegek 9%-ánál az FC-csoportban.

A MabThera-val végzett vizsgálatokban Waldenström-féle makroglobulinaemiában szenvedő betegeknél a szérum IgM-szintek átmeneti emelkedését figyelték meg a kezelés megkezdése után, ami hiperviszkozitással és ehhez kapcsolódó tünetekkel járhat együtt. Az átmeneti IgM-szint emelkedés általában 4 hónapon belül, legalább a kezelés megkezdése előtti értékre visszatért.

Cardiovascularis mellékhatások

A MabThera monoterápiával végzett klinikai vizsgálatokban cardiovascularis reakciók a betegek 18,8%-ánál fordultak elő, ezek között a leggyakrabban jelentett esetek a hypotensio és hypertensio volt. Hármás vagy négyes fokozatú arrhythmiát (így ventricularis és supraventricularis tachycardiát) és az infúzió alatt angina pectoris kialakulását jelentették. A fenntartó kezelés során a 3-4-es fokozatú szívbetegségek incidenciája hasonlóan bizonyult a MabThera-val kezelt betegeknél és az obszervációs csoportban. Súlyos mellékhatásként jelentett cardialis események (így pitvarfibrilláció, myocardialis infarctus, balkamra-elégtelenség, myocardialis ischaemia) a MabThera-val kezelt betegek 3%-ánál, míg az obszervációs csoportban a betegek <1%-ánál fordultak elő. A MabThera és kemoterápia kombinációját értékelő vizsgálatokban a 3-as és 4-es fokozatú szívritmuszavarok, főképpen a supraventricularis arrhythmiák, mint a tachycardia és pitvarlebegés/fibrilláció incidenciája nagyobb volt az R-CHOP-csoportban (14 beteg, 6,9%), mint a CHOP-csoportban (3 beteg, 1,5%). Ezen arrhythmiák mindegyike vagy a MabThera infúzióval összefüggésben alakult ki, vagy a kialakulásukra hajlamosító körülményekkel társult mint például láz, fertőzés, akut myocardialis

infarctus vagy már meglévő légúti vagy cardiovascularis betegség. Más 3-as és 4-es fokozatú cardialis esemény incidenciájában nem volt különbség az R-CHOP- és CHOP-csoportok között, beleértve a szívelégtelenséget, a myocardium betegséget és koszorúér-betegség manifesztációját is. A CLL-ben a 3. vagy 4. fokozatú szívbetegségek teljes incidenciája alacsony volt mind az első vonalbeli vizsgálatban (R-FC 4%, FC 3%) mind a relapszusos/refrakter vizsgálatban (R-FC 4%, FC 4%).

Légzőrendszer

Interstitialis tüdőbetegséggel járó eseteket jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Neurológiai betegségek

A kezelési periódus alatt (indukciós kezelési fázis, R-CHOP-kezelés, legfeljebb 8 cikluson át) négy (2%) R-CHOP-kezelésben részesült, cardiovascularis kockázati tényezővel bíró betegnél alakult ki thromboemboliás cerebrovascularis esemény az első kezelési ciklusban. Az egyéb thromboemboliás történések incidenciájában nem volt különbség a két kezelési csoport között. Ezzel szemben három (1,5%), CHOP-csoportba tartozó betegnél fordult elő cerebrovascularis esemény, mindegyik a követési periódusban. A CLL-ben a 3. vagy 4. fokozatú idegrendszeri betegségek teljes incidenciája alacsony volt mind az első vonalbeli vizsgálatban (R-FC 4%, FC 4%) mind a relapszusos/refrakter vizsgálatban (R-FC 3%, FC 3%).

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) / reverzibilis posterior leukoencephalopathia (RPLS) eseteket jelentettek. Ennek jelei és tünetei a látászavar, fejfájás, epilepsziás rohamok és tudatzavar, hipertensióval vagy anélkül. A PRES/RPLS diagnózisának megerősítéséhez agyi képalkotó vizsgálatra van szükség. A jelentett eseteknél a PRES/RPLS ismert rizikófaktorai fennálltak, mint pl. az alapbetegség, hipertensio, immunszuppresszív kezelés és/vagy kemoterápia.

Gastrointestinalis betegségek

A non-Hodgkin-lymphoma kezelésére MabThera-t kapó betegeknél emésztőrendszeri perforációt figyeltek meg, amely néhány esetben halálos kimenetelű volt. Ezekben az esetekben a MabThera-t többnyire kemoterápiával együtt alkalmazták.

IgG-szint

A fenntartó MabThera kezelést relapszusos/refrakter follicularis lymphomában értékelő klinikai vizsgálatokban az indukciós kezelés után a medián IgG-szintek a normálérték alsó határa alatt voltak (< 7 g/l), mind az obszervációs, mind a MabThera csoportban. Az obszervációs csoportban a medián IgG-szint később a normálérték alsó határa fölé emelkedett, míg a MabThera csoportban nem változott. A két éves kezelési periódus alatt végig a MabThera csoportban a betegek 60%-ánál a normálérték alsó határa alatti IgG-szint volt észlelhető, míg az obszervációs csoportban ez az arány lecsökkent (36% 2 év után).

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon ritkán toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma) és Stevens–Johnson-szindrómát jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Beteg-szubpopulációk – MabThera monoterápia

Idősek (65 éves és annál idősebb betegek):

A bármilyen fokozatú gyógyszer mellékhatások és a 3/4-es fokozatú mellékhatások incidenciája időseknél és fiataloknál (65 év alatti) hasonló volt.

Nagy tumortömeg ('bulky disease'):

Nagy tumortömeggel bíró betegeknél nagyobb incidenciával fordult elő 3-as és 4-es fokozatú mellékhatás, mint a nem nagy tumortömegű betegség esetén (25,6%, illetve 15,4%). A bármilyen fokozatú mellékhatások incidenciája hasonló volt a két betegcsoportban.

Ismételt kezelés:

A további, ismételt MabThera-kezelések során mellékhatást észlelő betegek százalékos aránya hasonló volt az első kezelés során mellékhatást észlelt betegek százalékos arányához (bármilyen fokozatú, illetve 3/4-es fokozatú).

Beteg-szubpopulációk - MabThera kombinációs kezelés

Idősek (65 éves és annál idősebb betegek):

A 3. és 4. fokozatú vérképzőszervi és nyirokrendszeri mellékhatások incidenciája a korábban nem kezelt vagy relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő idős betegekénél magasabb volt, mint a fiatalabb (65 év alatti) betegekénél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A jóváhagyott intravénás MabThera dózisonál nagyobb dózisok alkalmazásával kapcsolatban csak kevés humán klinikai vizsgálati adat áll rendelkezésre. Embereknél ezidáig a legnagyobb vizsgált intravénás MabThera dózis 5000 mg (2250 mg/testfelszín-m²) volt, egy CLL-ben szenvedő betegeknél végzett dóziseszkalációs vizsgálatban. Nem azonosítottak további biztonságossági aggályt. Túlادagolás esetén azonnal le kell állítani az infúziót és a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani.

A MabThera szubkután NHL gyógyszerformájával végzett SABRINA vizsgálatban (BO22334) három beteg a szubkután beadandó formulából véletlenül vénásan kapott legfeljebb 2780 mg dózisú rituximabot nemkívánt hatások előfordulása nélkül. Azokat a betegeket, akiknél a MabThera-val a gyógyszer túlادagolása vagy hibás gyógyszeradagolás fordul elő, szorosan ellenőrizni kell.

A forgalomba hozatalt követően öt esetben jelentettek MabThera túlادagolást. Három esetben nem jelentettek nemkívánatos eseményt. A két, jelentett nemkívánatos esemény az 1,8 g rituximab-dózis esetén észlelt influenzaszerű tünetek, és a 2 g rituximab-dózis esetén jelentett halálos kimenetelű légzési elégtelenség volt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek és antitest-gyógyszer-konjugátumok, ATC-kód: L01FA01

A MabThera szubkután gyógyszerformája rekombináns humán hialuronidázt tartalmaz (rHuPH20). Ez egy enzim, amely szubkután beadás során a vele együtt adagolt anyagok eloszlását és felszívódását segíti elő.

Hatásmechanizmus

A rituximab specifikusan kötődik a CD20 transzmembrán antigénhez, amely egy a pre-B és érett B lymphocytákon található nem-glikozilált foszfoprotein. Az antigén a B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma típusok több mint 95%-ában expresszálódik.

A CD20 megtalálható mind a normális, mind a malignus B-sejteken, de nem található a hematopoietikus őssejteken, a pro-B-sejteken, a normális plazmasejteken vagy más normális szövetben. Ez az antigén az antitest kötődésekor nem kerül a sejtek belsejébe és nem válik le a sejtfelszínről. A CD20 nem kering a plazmában szabad antigénként és így nem vesz részt az antitesthez való kötődési versenyben.

A rituximab Fab doménje kötődik a B lymphocytaon lévő CD20 antigénhez, míg az Fc domén B-sejt lízishez vezető immun effektor funkciókat aktivál. Az effektor által mediált sejtlízis lehetséges mechanizmusa a komplement-függő citotoxicitás (CDC), ami a C1q kötés eredménye és az antitest-függő celluláris toxicitás (ADCC), amelyet egy vagy több Fc γ receptor közvetít a granulocyta, macrophagok és az NK sejtek felszínén. A B lymphocyta felületén lévő CD20 antigénhez kötődő rituximab apoptosis révén szintén sejthalált indukál.

Farmakodinámiás hatások

A perifériás B-sejt szám a normális alá csökkent az első MabThera dózis befejezése után. Hematológiai malignus betegségekben szenvedő betegeknél a B-sejtszám normalizálódása a kezelés után 6 hónapon belül megkezdődött és általában a terápia befejezése után 12 hónapon belül a normál szintre tért vissza, bár ez néhány betegnél tovább tarthat (legfeljebb 23 hónapos medián normalizálódási idő az indukciós kezelés után). Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél azonnali B-sejt depléciót figyeltek meg a perifériás vérben, a két, 14 nap különbséggel beadott, 1000 mg-os MabThera dózist követően. A perifériás B-sejt szám a 24. héttől kezdett emelkedni és a betegek többségénél a periféria újbóli benépesítésére utaló jelek a 40. héten voltak először megfigyelhetők, függetlenül attól, hogy a MabThera-t monoterápiában vagy metotrexáttal kombinálva kapták.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Klinikai hatásosság és biztonságosság a MabThera szubkután gyógyszerformájával chronicus lymphocytás leukaemiában

Egy két részből álló, 1b fázisú multicentrikus, randomizált, nyílt, párhuzamos csoportos vizsgálatot (SAWYER BO25341) végeztek korábban nem kezelt, CLL-ben szenvedő betegekkal, hogy megvizsgálják a kemoterápiával kombinált szubkután MabThera gyógyszerforma farmakokinetikai profiljának non-inferioritását, valamint hatásosságát és biztonságosságát.

Az első rész célkitűzése annak a szubkután MabThera gyógyszerforma dózisnak a kiválasztása volt, amely olyan MabThera szérum- C_{min} -szinteket eredményez, melyek az intravénás MabThera gyógyszerformájával összehasonlíthatóak. A vizsgálatba összesen 64, CLL-ben szenvedő beteget vontak be kemoterápiával kombinált intravénás MabThera gyógyszerformával végzett kezelésük bármely pontján, az 5. ciklust megelőzően. A vizsgálat második részéhez a MabThera szubkután gyógyszerforma 1600 mg-os dózisát választották ki.

A második rész célkitűzése az volt, hogy a megfigyelt C_{min} -szintek tekintetében megállapítsák a non-inferioritást a kiválasztott szubkután MabThera dózis és a referenciaként szolgáló intravénás MabThera dózis között.

Összesen 176 CLL-ben szenvedő beteget randomizáltak az alábbi két kezelési csoportba:

- Szubkután MabThera (n = 88); az első ciklus intravénás MabThera 375 mg/m² dózisban, kemoterápiával kombinálva, majd a további (2-6.) ciklusokban szubkután MabThera 1600 mg-os dózisban, kemoterápiával kombinálva.
- Intravénás MabThera (n=88); az első ciklus intravénás MabThera 375 mg/m² kemoterápiával kombinálva, majd további, legfeljebb 5 ciklus intravénás MabThera 500 mg/m² dózisban, kemoterápiával kombinálva.

A SAWYER vizsgálat második részébe bevont 176 beteg elemzése alapján a válaszarányokat a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat SAWYER (BO25341) Hatásossági eredmények (beválasztás szerinti - ITT, intent-to-treat - populáció)

		2. rész N=176	
		Rituximab intravénás gyógyszerforma (n=88)	Rituximab szubkután gyógyszerforma (n=88)
ORR^a	Becsült érték	80,7% (n=71)	85,2% (n=75)
	95%-os CI	[70,9%–88,3%]	[76,1%–91,9%]
CRR^a	Becsült érték	31,8% (n=28)	27,3% (n=24)
	95%-os CI	[22,3%–42,6%]	[18,3%–37,8%]
PFS^b	PFS események aránya	42,0% (n=37)	34,1% (n=30)
	95%-os CI	0,76 [0,47%–1,23%]	

ORR – Összesített válaszarány (Overall Response Rate)

CRR – Teljes válaszok aránya (Complete Response Rate)

PFS – Progressziómentes túlélés (Progression-Free Survival) (események aránya, betegség progresszió/relapszus vagy bármilyen okból bekövetkező halál)

^a – 3 hónapos utánkövetési viziten (2. rész)

^b – a végső analízis idején (medián követési idő 53 hónap)

Összességében az eredmények megerősítik, hogy a szubkután MabThera gyógyszerforma 1600 mg-os dózisban hasonló előny/kockázat profillal rendelkezik, mint az 500 mg/testfelszín-m² dózisban alkalmazott intravénás MabThera gyógyszerforma.

Immunogenitás

A szubkután MabThera gyógyszerforma fejlesztési programjából származó adatok arra utalnak, hogy az anti-rituximab antitest (ADA) képződése szubkután adagolás során hasonló, mint azt az intravénás adagolás során megfigyelték. A SAWYER vizsgálatban (BO25341) a kezelés hatására kialakuló/fokozódó anti-rituximab antitestek előfordulása mindkét kezelési karon hasonló volt; 15% az intravénás és 12% a szubkután csoportban. A kezelés hatására kialakuló/fokozódó anti-rHuPH20 antitestek előfordulását csak a szubkután karon lévő betegeknek mérték, és 12% volt. Egyetlen anti-rHuPH20 pozitivitást mutató betegnél sem volt kimutatható neutralizáló antitest pozitivitás.

A szubkután MabThera-kezelés során kialakuló anti-rituximab vagy rHuPH20 ellenes antitest klinikai relevanciája nem ismert. Sem az anti-rituximab, sem az anti-rHuPH20 antitestek jelenléte nem befolyásolta a MabThera biztonságosságát, hatásosságát vagy farmakokinetikáját.

Klinikai hatásosság és biztonságosság chronicus lymphocytás leukaemiában a MabThera koncentrátum oldatos infúzióhoz gyógyszerrel való kezelés során

Két nyílt, randomizált vizsgálatban összesen 817, korábban nem kezelt, és 552 relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő beteget randomizáltak 4 hetente, 6 cikluson keresztül alkalmazott FC kemoterápiára (fludarabin 25 mg/m², ciklofoszfamid 250 mg/m², 1–3. napokon) vagy MabThera és FC kombinációs kezelésre (R-FC). A MabThera-t 375 mg/m² dózisban alkalmazták az első ciklus során a kemoterápiát megelőző napon, és 500 mg/m² dózisban minden további kezelési ciklus első napján. A relapszusos/refrakter CLL-ben végzett vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiket előzőleg monoklonális antitestekkel kezeltek, vagy akik refrakternek bizonyultak (nem értek el legalább 6 hónapos részleges remissziót) a fludarabinra vagy bármelyik nukleozid analógra. A hatásosságot összesen 810 beteg (403 R-FC, 407 FC) esetében vizsgálták az első vonalbeli vizsgálatban (2a. és

2b. táblázat) és 552 beteg esetében (276 R-FC, 276 FC) a relapszusos/refrakter vizsgálatban (3. táblázat).

Az első vonalbeli vizsgálatban 48,1 hónapos medián megfigyelési idő után a medián progressziómentes túlélés 55 hónap volt az R-FC-csoportban és 33 hónap az FC-csoportban ($p < 0,0001$, lograng-próba). A teljes túlélés analízise szignifikáns előnyt mutatott az R-FC-kezelés javára az önmagában adott FC kemoterápiával szemben ($p=0,0319$, lograng-próba) (2a. táblázat). A progressziómentes túlélés tekintetében mutatkozó előny következetesen megfigyelhető volt a betegek legtöbb alcsoportjában, melyeket a vizsgálat megkezdésekor a betegség kockázata szerint analizáltak (pl. Binet-A-C stádium) (2b. táblázat).

2a. táblázat **Chronicus lymphocytás leukaemia első vonalbeli kezelése**
A MabThera és FC kombinációs kezelés hatásossági eredményeinek áttekintése
a csak FC-kezeléssel szemben - medián megfigyelési idő: 48,1 hónap

Hatásossági paraméter	Az eseményig eltelt medián idő (hónapok) Kaplan–Meier-féle becslése			Kockázatcsökkenés
	FC (N=409)	R-FC (N=408)	Log-rang p-érték	
Progressziómentes túlélés (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Teljes túlélés	NR	NR	0,0319	27%
Eseménymentes túlélés	31,3	51,8	<0,0001	44%
Válaszarány (CR, nPR vagy PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.a.
CR arány	16,9%	36,0%	<0,0001	n.a.
A válasz időtartama*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Betegségmentes túlélés (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Új kezelésig eltelt idő	47,2	69,7	<0,0001	42%

A válaszarány és a CR arány analízise chí-négyzet-próba alkalmazásával történt. NR: nem érték el; n.a.: nem értelmezhető

*: csak a CR-t, nPR-t (noduláris részleges válasz), PR-t elért betegekre vonatkozik

**: csak a CR-t elért betegekre vonatkozik

2b. táblázat **Chronicus lymphocytás leukaemia első vonalbeli kezelése**
Progressziómentes túlélés relatív házardok a Binet stádium szerint (beválasztás
szerinti populáció, ITT) – 48,1 hónapos medián megfigyelési idő

Progressziómentes túlélés (PFS)	Betegek száma		Relatív házard (95%-os CI)	p-érték (Wald- teszt, nem korrigált)
	FC	R-FC		
Binet-A stádium	22	18	0,39 (0,15–0,98)	0,0442
Binet-B stádium	259	263	0,52 (0,41–0,66)	<0,0001
Binet-C stádium	126	126	0,68 (0,49–0,95)	0,0224

CI: Konfidenciaintervallum

A relapszusos/refrakter vizsgálatban, a medián progressziómentes túlélés (elsődleges végpont) 30,6 hónap volt az R-FC-csoportban és 20,6 hónap az FC-csoportban ($p=0,0002$, lograng-próba). A progressziómentes túlélés tekintetében mutatott előnyt majdnem minden, a betegség kiindulási kockázata alapján analizált beteg-alcsoportban megfigyelték. A teljes túlélés kis mértékű, de nem szignifikáns növekedését jelentették az R-FC-karon, az FC-karhoz képest.

A refrakter vagy relapszusos betegségben szenvedő betegek esetében nem állnak rendelkezésre klinikai és farmakokinetikai adatok.

3. táblázat Relapszusos/refrakter chronicus lymphocytás leukaemia kezelése - a MabThera és FC kombinációs kezelés hatásossági eredményeinek áttekintése a csak FC-kezeléssel szemben (medián megfigyelési idő: 25,3 hónap)

Hatásossági paraméter	Az eseményig eltelt medián idő (hónapok) Kaplan-Meier-féle becslése			Kockázatcsökkenés
	FC (N=276)	R-FC (N=276)	Lograng p-érték	
Progressziómentes túlélés (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Teljes túlélés	51,9	NR	0,2874	17%
Eseménymentes túlélés	19,3	28,7	0,0002	36%
Válaszarány (CR, nPR vagy PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
CR-arány	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
A válasz időtartama*	27,6	39,6	0,0252	31%
Betegségmentes túlélés (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Új kezelésig eltelt idő	34,2	NR	0,0024	35%

A válaszarány és a CR-arány analízise khí-négyzet-próba alkalmazásával történt.

*: csak a CR-t, nPR-t (noduláris részleges válasz), PR-t elért betegekhez vonatkozik, NR: nem érték el n.a.: nem értelmezhető

***: csak a CR-t elért betegekhez vonatkozik

Más, támogató jellegű vizsgálatok adatai, ahol a MabThera-t egyéb kemoterápiás kezelésekkel kombinációban alkalmazták (így pl. CHOP, FCM, PC, PCM, bendamuszin és kladribin) előzetesen nem kezelt és/vagy relapszusos/refrakter CLL-ben szenvedő betegeknek, szintén magas összesített válaszarányt, és a progressziómentes túlélési arányokban előnyt mutattak, bár a toxicitás (különösen a myelotoxicitás) mérsékelten magasabb volt. Ezek a vizsgálatok alátámasztják a MabThera bármilyen kemoterápiával történő együttes alkalmazását.

Körülbelül 180, MabThera-val korábban kezelt beteg adatai klinikai előnyt mutattak (beleértve a teljes választ) és alátámasztják a MabThera-val történő ismételt kezelés hatásosságát.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a MabThera vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől CLL-ben. Lásd 4.2 pont a gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az 1600 mg fix dózisú MabThera-t szubkután alkalmazták öt cikluson keresztül, négyhetente adagolva olyan korábban nem kezelt, CLL-ben szenvedő betegeknek, akik az első ciklusban intravénás MabThera gyógyszerformát kaptak, kemoterápiával kombinálva (fludarabin és ciklofoszfamid (FC)). A 6. ciklusban a szérumban MabThera C_{max} értéke alacsonyabb volt a szubkután karon, mint az intravénás karon; a mértani közép (CV%) érték 202 (36,1) mikrogramm/ml illetve 280 (24,6) mikrogramm/ml volt, az ebből számított mértani közép aránya ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) 0,719 volt (90%-os CI: 0,653–0,792). A szubkután MabThera csoport mértani közép t_{max} értéke körülbelül 3 nap volt, míg az intravénás MabThera csoportban a t_{max} az infúzió végénél vagy ahhoz közel volt mérhető. Az 5. ciklusban (a 6. ciklus dózisének beadása előtt) a mértani közép C_{min} (CV%) értékek magasabbak voltak a szubkután MabThera csoportban, mint az intravénás MabThera csoportban; 97,5 mikrogramm/ml (42,6) illetve

61,5 mikrogramm/ml (63,9), így a korrigált mértani középarány [90%-os CI] 1,53 [1,27–1,85] volt. A mértani közép AUC- (CV%) értékek a 6. ciklusban ugyancsak magasabbak voltak a szubkután csoportban, mint az intravénás csoportban, előbbiben 4088 mikrogramm×nap/ml (34,2), az utóbbiban 3630 mikrogramm×nap/ml (32,8), a korrigált mértani középarány [90%-os CI] 1,10 [0,98–1,24] volt. A BO25341 (SAWYER) vizsgálat populációs farmakokinetikai elemzése alapján a becsült abszolút biohasznosulás 68,4%.

Eloszlás/elimináció

Az 1600 mg-os szubkután MabThera gyógyszerforma becsült felezési ideje 30 nap, a becsült clearance 0,22 l/nap, a központi kompartment megoszlási térfogata pedig 4,65 l.

Különleges betegcsoportok

Mint a monoklonális antitesteknél általában, a rituximab farmakokinetikai paramétereit befolyásolja a testméret. Valamennyi clearance- és térfogatérték növekedett a testfelszín (BSA) növekedésével. Emellett a centrális volumen kissé (9%-kal) alacsonyabb volt a nők, mint a férfiak esetében. A szubkután gyógyszerforma felszívódási paramétere a testtömeg index (BMI) növekedésével párhuzamosan csökkentek. Azok a feltételes szimulációk, amelyek összefoglalták az összes testmérettől függő paraméter rituximab expozícióra gyakorolt hatását, azt mutatták, hogy míg fixdózisú szubkután adagolást követően nagyobb expozíciós különbségek (C_{min} és AUC_r) alakulnak ki a kis és nagy testméretű alanyok között a testtömeghez igazított intravénás adagoláshoz képest, addig a C_{min} - és az AUC_r-értékek valamennyi testméret csoportban fenntarthatók legalább az intravénás adagolással elérhető szinten, tehát legalább ugyanaz a tervezett telítettségi szint elérhető, mint intravénás adagolással. A >90 kg testsúlyú alanyok C_{min} értékei intravénás és szubkután adagolás esetében azonosak voltak. A 60–90 kg illetve <60 kg testsúlyú alanyok esetében az átlagos C_{min} értékek intravénás adagolást követően körülbelül 16% illetve 34%-kal alacsonyabbak voltak, mint szubkután adagolás esetében. A nagy testfelszínű tercilisbe tartozó alanyok C_{min} -értékei ugyancsak megegyeztek az intravénás és szubkután alkalmazás esetén. A középső és az alacsony tercilisbe tartozó alanyok átlagos C_{min} -értékei intravénás adagolást követően kb. 12%-kal, illetve 26%-kal alacsonyabbak voltak, mint szubkután kezelés esetén.

Az eredményeket nemcsak a testméret befolyásolja, az időfüggő clearance is magasabb volt azoknál a betegeknél, akiknek kiinduláskor nagyobb volt a tumor mérete, ami összhangban áll a cél-mediált eliminációval. A nagyobb betegségteherrel küzdő betegek magasabb időfüggő clearance-e alacsonyabb kezdeti expozícióhoz vezethet, és hosszabb időre lehet szükség ugyanolyan expozíció eléréséhez, mint az alacsonyabb betegségteherrel bíró alanyok esetében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A rituximab nagyfokú specificitást mutatott a B-sejteken lévő CD20 antigénre. A toxicitási vizsgálatok cynomolgus majmokon kizárólag a B-sejtek várt farmakológiai csökkenését okozták a perifériás vérben és a nyirokszövetben.

Fejlődés-toxicitási vizsgálatokat végeztek cynomolgus majmokon, legfeljebb 100 mg/ttkg dózisok alkalmazásával (a 20–50. gesztációs napokon adva), amelyekben nem figyeltek meg rituximab által kiváltott, magzatra gyakorolt toxikus hatást. Megfigyeltek azonban dózisfüggő farmakológiai B-sejt depléciót a magzatok lymphoid szerveiben, amely posztnatálisan is fennmaradt és az IgG-szint csökkenésével járt együtt az érintett újszülött állatokon. A B-sejtek száma a születés után 6 hónapon belül normalizálódott és nem csökkentette az immunizálásra adott reakciót.

Nem végeztek standard mutagenitási vizsgálatokat, mivel ezek a vizsgálatok nem relevánsak ennél a molekulánál. Nem végeztek hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokat állatokon a rituximabbal. Nem vizsgálták specifikusan a rituximab vagy az rHuPH20 termékenységre gyakorolt hatását. Általános toxicitási vizsgálatokban cynomolgus majmokon nem észleltek a hím vagy nőstény reproduktív szervekre gyakorolt negatív hatást. Továbbá, az rHuPH20 nem befolyásolta az ondó minőségét.

Egér embriofoetális fejlődési vizsgálatokban az rHuPH20 magzati súlycsökkenést és implantációs veszteséget okozott olyan szisztémás expozícióknál, amely meghaladja a humán terápiás expozíciót. Nincs arra utaló adat, hogy az rHuPH20 szisztémás expozíciója dysmorphogenesis (teratogén eltérést) okozna.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20)

L-hisztidin

L-hisztidin hidroklorid-monohidrát

α,α -trehalóz-dihidrát

L-metionin

poliszorbát 80 (E433)

injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem figyeltek meg inkompatibilitást a MabThera szubkután formája és a fecskendőkben található polipropilén vagy polikarbonát anyagok, a rozsdamentes acélból készült felszívásra és beadásra alkalmazott tűk, illetve az előre töltött fecskendők polietilén Luer-csatlakozó zárósapkája között.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Első felbontást követően

Az injekciós üvegből a fecskendőbe felszívott szubkután MabThera 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva 48 órán át, 30 °C-on világos helyen tárolva 8 órán át fizikailag és kémiaiilag stabil marad.

Mikrobiológiai megfontolások miatt a gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, az elkészítés során validált és ellenőrzöten aszeptikus körülmények szükségesek. A tárolási idő és a beadás előtti feltételek betartása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8°C) tárolandó. Nem fagyasztható. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer kinyitása utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Butil-gumidugóval, alumínium fedőlappal és egy kék műanyag lepattintható koronggal ellátott, átlátszó I. típusú injekciós üveg, amely 1600 mg/13,4 ml rituximabot tartalmaz.

Egy doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A MabThera steril, tartósítószer-mentes, pirogénmentes oldat, egyszerhasználatos injekciós üvegben található. A MabThera elkészítéséhez steril tűt és fecskendőt kell használni. Az injekciós üvegben egy lehúzzható matrica található, melyen feltüntetésre kerül a hatáserősség, az adagolás módja, valamint az indikáció. Ezt a matricát használat előtt el kell távolítani az injekciós üvegről, és rá kell ragasztani a fecskendőre. A fecskendők és más éles orvosi eszközök használatára és megsemmisítésére vonatkozó alábbi utasításokat szigorúan be kell tartani:

- a tűket és fecskendőket sosem szabad újra felhasználni;
- a használt tűket és fecskendőket egy speciális, éles eszközök számára kialakított, szűrásbiztos tartályba kell helyezni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/067/004

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. június 2.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. május 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
Amerikai Egyesült Államok

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056 5802
Amerikai Egyesült Államok

Samsung BioLogics
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Korea

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Az ehhez a gyógyszerhez kapcsolódó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések benyújtásának követelményeit az uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista) fogalmazza meg a vonatkozó 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdése és minden további európai internetes gyógyszerportálon publikált frissítés alapján.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Nem onkológiai indikációk

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a következőket kell biztosítani minden orvos számára, aki várhatóan MabThera-t rendel:

Alkalmazási előírás

Betegfigyelmeztető kártya

A MabThera „Betegfigyelmeztető kártya” nem onkológiai indikációkban a következő főbb elemeket kell, hogy tartalmazza:

- Figyelmeztetés annak szükségességéről, hogy a kártyát mindig magukkal kell vinniük és meg kell mutatniuk minden kezelést végző egészségügyi szakembernek
- Figyelmeztetés a fertőzések és PML kockázatára, valamint azok tüneteire
- Figyelmeztetés annak szükségességéről, hogy betegeknek kezelőorvosukhoz kell fordulniuk, ha tünetek jelentkeznek

A „Betegfigyelmeztető kártya” tartalmát azok kiküldése előtt jóvá kell hagyatni a nemzeti hatósággal.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

MabThera 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

rituximab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg/ml rituximab injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Trinátrium-citrát, poliszorbát 80, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz.

További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

100 mg / 10 ml

2 db 10 ml-es injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/067/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

MabThera 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

rituximab

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 ml-es injekciós üveg (10 mg/ml)

100 mg / 10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

MabThera 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

rituximab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg/ml rituximab injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Trinátrium-citrát, poliszorbát 80, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz.

További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

500 mg / 50 ml

1 db 50 ml-es injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/067/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

MabThera 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

rituximab

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 ml-es injekciós üveg (10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

MabThera 1400 mg szubkután oldatos injekció

rituximab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1400 mg/11,7 ml rituximab injekciós üvegenként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20)

L-hisztidin

L-hisztidin hidroklorid-monohidrát

α,α -trehalóz-dihidrát

L-metionin

poliszorbát 80

injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1400 mg/11,7 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag szubkután alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/067/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

MabThera 1400 mg szubkután oldatos injekció

rituximab

szubkután

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Kizárólag szubkután alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1400 mg/11,7 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A lehúzható matricán feltüntetendő információk

Lot

MabThera 1400 mg

rituximab

1400 mg/11,7 ml

Non-Hodgkin-lymphoma sc. kezelésére

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

MabThera 1600 mg szubkután oldatos injekció

rituximab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1600 mg/13,4 ml rituximab injekciós üvegenként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20)

L-hisztidin

L-hisztidin hidroklorid-monohidrát

α,α -trehalóz-dihidrát

L-metionin

poliszorbát 80

injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1600 mg/13,4 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag szubkután alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/067/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

MabThera 1600 mg szubkután oldatos injekció

rituximab

szubkután

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Kizárólag szubkután alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1600 mg/13,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A lehúzható matricán feltüntetendő információk

Lot

MabThera 1600 mg

rituximab

1600 mg/13,4 ml

Chronicus lymphocytás leukaemia sc. kezelésére

BETEGFIGYELMEZTETŐ KÁRTYA SZÖVEGE NEM ONKOLÓGIAI INDIKÁCIÓKBAN KEZELT BETEGEK RÉSZÉRE

MABTHERA Betegfigyelmeztető kártya nem onkológiai betegségekben szenvedő betegek részére Miért kaptam ezt a kártyát? Ez a gyógyszer fogékonyabbá teheti Önt a fertőzésekkel szemben. Ez a figyelmeztető kártya ismerteti Önnel, hogy • Mit kell tudnia mielőtt MabThera-kezelésben részesül. • Melyek a fertőzés jelei. • Mit kell tennie, ha úgy gondolja, hogy fertőzése van. A kártya tartalmazza még a hátoldalon az Ön nevét, valamint kezelőorvosa nevét és telefonszámát. Mit kell tennem ezzel a kártyával? • Tartsa mindig magánál ezt a kártyát – például a levéltárcájában vagy pénztárcájában. • Mutassa meg ezt a kártyát minden orvosnak, egészségügyi szakembernek vagy fogorvosnak is, aki az Ön kezelésében részt vesz – ne csak a MabThera-t felíró szakorvosnak. Tartsa meg ezt a kártyát az utolsó MabThera adag beadását követő 2 éven keresztül. Ennek az az oka, hogy a mellékhatások néhány hónappal a kezelés után is kialakulhatnak. Mikor nem kaphatok MabThera-t? Nem kaphat MabThera-kezelést, ha Önnek aktív fertőzése vagy súlyos immunrendszeri betegsége van. Mondja el kezelőorvosának vagy az egészségügyi szakembernek, ha jelenleg az immunrendszerét befolyásoló gyógyszereket, így pl. kemoterápiát kap, vagy a közelmúltban ilyen kezelésben részesült. Melyek a fertőzés jelei? Figyelje a következő, fertőzésre utaló jeleket: • láz vagy tartósan fennálló köhögés; • fogyás; • fájdalom anélkül, hogy megsérült volna; • általános rossz közérzet vagy kedvetlenség. Azonnal forduljon orvoshoz vagy egy egészségügyi szakemberhez, ha ezek közül bármelyiket észleli. Azt is el kell mondania, hogy MabThera-kezelésben részesül.	Milyen további információkat kell még tudnom? Nagyon ritkán néhány MabThera-val kezelt betegnél súlyos fertőzés alakult ki az agyban, amit „progresszív multifokális leukoencefalopátiának” (PML) neveznek, és ami halálos kimenetelű volt. • A PML tünetei: - zavartság, emlékezetvesztés, gondolkodási zavar; - egyensúlyzavar, vagy a járásban vagy a beszédben jelentkező zavar; - a test egyik oldalán fellépő gyengeség vagy erőcsökkenés; - látászavar vagy látásvesztés. Azonnal forduljon orvoshoz vagy egy egészségügyi szakemberhez, ha Ön ezek közül bármelyiket észleli. Hol talállok további információt? További információért olvassa el a MabThera betegtájékoztatóját. A kezelés időpontjának kezdete és elérhetőségek: A legutolsó infúzió dátuma: _____ Az első infúzió dátuma: _____ Beteg neve: _____ Kezelőorvos neve: _____ Kezelőorvos elérhetősége: _____ Kérjük, figyeljen arra, hogy az Ön által szedett egyéb gyógyszerek listáját mindig vigye magával minden orvosi vizsgálatra. Amennyiben a kártyával kapcsolatban bármilyen kérdése merül fel, forduljon kezelőorvosához vagy az egészségügyi szakemberhez.
---	--

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

MabThera 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

MabThera 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

rituximab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a MabThera, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a MabThera beadása előtt
3. Hogyan adják be a MabThera-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a MabThera-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a MabThera, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a MabThera?

A MabThera hatóanyagként rituximabot tartalmaz. Ez egy fehérjefajta, amit monoklonális antitestnek hívnak. A B-limfocitáknak nevezett fehérvérsejtek felszínéhez kötődik. Amikor a rituximab e sejt felszínéhez kötődik, az a sejt pusztulását okozza.

Milyen betegségek esetén alkalmazzák a MabThera-t?

A MabThera több különböző betegség kezelésére alkalmazható felnőtteknél és gyermekeknél. Kezelőorvosa a következő betegségek kezelésére írhatja fel Önnek a MabThera-t:

a) Non-Hodgkin-limfóma

Ez a nyirokrendszer betegsége (a nyirokrendszer az immunrendszer része), amely egy bizonyos fehérvérsejt típust, a B-limfocitákat érinti.

Felnőtteknél a MabThera önálló kezelésként vagy más gyógyszerekkel, ún. „kemoterápiával” együtt adható.

A MabThera a kezdeti kezelés befejezése után 2 évig tartó folyamatos (fenntartó) kezelésre is alkalmazható azoknál a felnőtt betegeknél, akik reagáltak a kezelésre.

Gyermekek és serdülők esetében a MabThera-t úgynevezett kemoterápiával kombinációban adják.

b) Krónikus nyiroksejtes fehérvérűség

A krónikus nyiroksejtes fehérvérűség (CLL) a felnőttkori fehérvérűség leggyakoribb formája. A CLL egy bizonyos nyiroksejtet, a csontvelőből származó és a nyirokcsomókban fejlődő B-sejtet érinti. A CLL-ben szenvedő betegeknek túl sok kóros nyiroksejtjük van, ezek főként a csontvelőben és a vérben gyűlnek össze. Ezeknek a kóros nyiroksejteknek a szaporodása okozza az Ön tüneteit. A kemoterápiával kombinált MabThera elpusztítja ezeket a sejteket, melyek aztán biológiai folyamatok révén, fokozatosan eltávoznak a szervezetből.

c) Reumatoid arthritisz

A MabThera-t a reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritisz) kezelésére alkalmazzák. A reumatoid arthritisz az ízületek betegsége. A B-limfociták szerepet játszanak a betegség néhány tüneteinek kialakulásában. A MabThera-t olyan reumatoid arthritiszben szenvedő betegeknél alkalmazzák, akik

már más gyógyszeres kezelésben részesültek, de ezek hatástalanná váltak, nem értek el megfelelő hatást vagy mellékhatásokat okoztak. A MabThera-t általában egy metotrexát nevű gyógyszerrel együtt alkalmazzák.

A MabThera lelassítja az ízületek reumatoid artritisz okozta károsodását és segít abban, hogy napi tevékenységeit könnyebben tudja végezni.

Azok a betegek reagálnak legjobban a MabThera-ra, akiknél a reumafaktor (RF) és/vagy az anti-ciklikus citrullinált peptid (anti-CCP) vérvizsgálati eredménye pozitív volt. Általában mindkét teszt pozitív reumatoid artritiszben és segít a diagnózis megerősítésében.

d) Granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópos poliangiitisz

A MabThera-t a granulomatózus poliangiitisz (régábban Wegener-granulomatózisnak hívták) és mikroszkópos poliangiitisz kezelésére alkalmazzák kortikoszteroidokkal együtt adagolva felnőtteknél és 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél.

A granulomatózus poliangiitisz és a mikroszkópos poliangiitisz az érgyulladás két formája, amely elsősorban a tüdőt és a veséket érinti, de más szerveket is érinthet. A B-limfociták szerepet játszanak ennek az állapotnak a kialakulásában.

e) Pemfigusz vulgárisz

A MabThera-t közepesen súlyos vagy súlyos pemfigusz vulgáriszban szenvedő betegek kezelésére alkalmazzák. A pemfigusz vulgárisz egy autoimmun betegség, amely a bőrön, a száj, az orr, a torok és a nemi szervek nyálkahártyáján fájdalmas hólyagok kialakulásához vezet.

2. Tudnivalók a MabThera beadása előtt

Ne alkalmazza a MabThera-t

- ha allergiás a rituximabra, más rituximabhoz hasonló fehérjékre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha jelenleg aktív, súlyos fertőzése van,
- ha immunrendszere legyengült,
- ha aktív, súlyos szívelégtelensége vagy súlyos, nem kontrollált szívbetegsége van, és reumatoid artritiszben, granulomatózus poliangiitiszben, mikroszkópos poliangiitiszben vagy pemfigusz vulgáriszban szenved.

Ne alkalmazza a MabThera-t, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre. Amennyiben nem biztos ebben, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt Ön megkapja a MabThera-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A MabThera alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha úgy gondolja, hogy fertőző májgyulladása (hepatitisz) van vagy volt régebben. Néhány esetben azoknál a betegeknél, akiknek már volt hepatitisz B-fertőzésük, a betegség újra felléphet, mely nagyon ritkán halálos kimenetelű is lehet. Ezért azokat a betegeket, akiknek volt már hepatitisz B-fertőzésük, a kezelőorvos gondosan ellenőrzi, hogy észlelhetők-e a hepatitisz B aktív tünetei;
- ha valaha szívbetegsége (pl. angina, szívritmuszavar vagy szívelégtelenség) vagy korábban légzési problémája volt.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel mielőtt Ön megkapja a MabThera-t. Lehetséges, hogy speciális ellátást fog kapni kezelőorvosától a MabThera-kezelés alatt.

Beszéljen kezelőorvosával ha azt gondolja, hogy a közeljövőben védőoltásra lehet szüksége, beleértve a külföldi utazások esetén szükséges védőoltásokat is. Néhány védőoltást nem lehet a MabThera-val egyidejűleg vagy a MabThera beadását követő hónapokban alkalmazni. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy szüksége van-e bármilyen védőoltásra a MabThera-kezelés előtt.

Ha reumatoid artritiszben, granulomatózus poliangiitiszben, mikroszkópos poliangiitiszben vagy pemfigusz vulgáriszban szenved, szintén közölje kezelőorvosával

- ha azt gondolja, hogy fertőzése lehet, még akkor is ha enyhe, mint egy megfázás. A fertőzések elleni védelemben azok a sejtek vesznek részt, melyekre a MabThera hatást fejt ki, ezért várnia kell, amíg a fertőzés elmúlik, és csak utána kaphat MabThera-kezelést. Kérjük, azt is mondja el kezelőorvosának, ha korábban sok fertőzésen esett át, és jelenleg súlyos fertőzésekben szenved.

Gyermekek és serdülők

Non-Hodgkin limfóma

A MabThera non-Hodgkin limfómában, ezen belül CD20-pozitív, diffúz nagy B-sejtes limfómában (DLBCL), Burkitt-limfómában (BL)/Burkitt-leukémiában (érett B-sejtes akut leukémia) (BAL) vagy Burkitt-szerű limfómában (BLL) szenvedő, 6 hónapos és idősebb gyermekek és serdülők kezelésére alkalmazható.

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt megkapja ezt a gyógyszert, ha Ön vagy gyermeke 18 évnél fiatalabb.

Granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópos poliangiitisz

A MabThera granulomatózus poliangiitisz (régebben Wegener-granulomatózisnak hívták) vagy mikroszkópos poliangiitisz kezelésére alkalmazható 2 éves és annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél. Más betegségeknél szenvedő gyermekeknél és fiataloknál a MabThera alkalmazásával kapcsolatban kevés információ áll rendelkezésre.

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt megkapja ezt a gyógyszert, ha Ön vagy gyermeke 18 évnél fiatalabb.

Egyéb gyógyszerek és a MabThera

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és a gyógynövény tartalmú gyógyszereket. Ez azért nagyon fontos, mert a MabThera befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Továbbá más gyógyszerek befolyásolhatják a MabThera hatását.

Mindenképpen közölje kezelőorvosával,

- ha magas vérnyomás kezelésére gyógyszert szed. Lehet, hogy kezelőorvosa arra fogja kérni, hogy 12 órával a MabThera beadása előtt ne vegye be ezeket az egyéb gyógyszereket. Néhány betegnél a vérnyomás csökken a MabThera beadása alatt.
- ha valaha olyan gyógyszereket, így pl. kemoterápiát vagy a szervezet védekezőképességét csökkentő szereket kapott, amelyek befolyásolják az Ön immunrendszerét.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt Ön megkapja a MabThera-t.

Terhesség és szoptatás

El kell mondania kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy ha gyermeket tervez. Erre azért van szükség, mert a MabThera átjut a méhlepényen, és emiatt hatással lehet a magzatra.

Ha képes teherbe esni, Önnek és partnerének hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a MabThera-kezelés alatt és még 12 hónapig a kezelés befejezése után.

A MabThera nagyon kis mennyiségben átjut az anyatejbe. Mivel a szoptatott csecsemőkre gyakorolt hosszú távú hatások nem ismertek, ezért elővigyázatosságból a MabThera-kezelés alatt és az azt követő 6 hónapig nem ajánlott szoptatni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem ismert, hogy a MabThera befolyásolja-e a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A MabThera nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 52,6 mg nátriumot tartalmaz (a konyhasó fő összetevője) 10 ml-es injekciós üvegenként és 263,2 mg nátriumot tartalmaz 50 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a felnőttek számára maximálisan ajánlott napi nátriumbevitel 2,6%-ának (10 ml-es injekciós üvegnél) és 13,2%-ának (50 ml-es injekciós üvegnél).

3. Hogyan adják be a MabThera-t?

Hogyan adják be a MabThera-t?

A MabThera-t olyan orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja Önnek beadni, akinek van tapasztalata ennek a kezelésnek az alkalmazásával. A gyógyszer beadása alatt szoros megfigyelés alatt fogják tartani Önt a lehetséges mellékhatások miatt.

A MabThera-t mindig cseppinfúzió formájában adják be (intravénás infúzió).

A MabThera beadása előtt alkalmazott gyógyszerek

A MabThera beadása előtt más gyógyszereket is fog kapni (premedikáció), hogy megelőzzék vagy csökkentsék a MabThera lehetséges mellékhatásait.

Mennyit és milyen gyakran kapja a gyógyszert?

a) Non-Hodgkin-limfóma kezelése

- *Ha csak MabThera-val kezelik*
Hetente fog MabThera-t kapni, összesen 4 alkalommal. Lehetséges, hogy ismételt MabThera kúrákat kap.
- *Ha kemoterápiával együtt kap MabThera-t*
A MabThera-t a kemoterápiával egy napon fogja megkapni. Ezt általában 3 hetente, összesen 8-szor alkalmazzák.
- *Ha Ön reagál a kezelésre, akkor lehet, hogy a MabThera-t fenntartó kezelésként két vagy háromhavonta fogja kapni két éven keresztül. Ezen kezelőorvosa változtathat, attól függően, hogy Ön hogyan reagál a gyógyszerre.*
- *Ha Ön még nincs 18 éves, akkor kemoterápiával együtt fog MabThera-t kapni. Legfeljebb 6 alkalommal kap MabThera-t 3,5–5,5 hónap leforgása alatt.*

b) Krónikus nyiroksejtes fehérvérűség kezelése

Amikor a MabThera és kemoterápia kombinációjával kezelik, a MabThera infúziót az első kezelési ciklus megkezdése előtti napon, majd ezután minden kezelési ciklus első napján fogja kapni, összesen 6 cikluson keresztül. Minden ciklus 28 napig tart. A kemoterápiát a MabThera-infúzió után kell alkalmazni. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy szüksége van-e egyidejű kiegészítő kezelésre.

c) Reumatoid artritisz kezelése

Egy kezelési kúra két infúzióból áll, melyeket 2 hét különbséggel alkalmaznak. A MabThera kúra többször ismételhető. Betegségének jeleitől és tüneteitől függően a kezelőorvos dönti el, hogy több MabThera-t kell-e kapnia. Ez több hónap múlva is megtörténhet.

d) A granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópos poliangiitisz kezelése

A MabThera kezelési kúra négy külön infúzióból áll, amelyek hetente kerülnek beadásra. A MabThera-kezelés megkezdése előtt általában intravénás kortikoszteroidokat is adagolnak. Kezelőorvosa bármikor rendelhet Önnek szájon át bevehető kortikoszteroidokat, hogy betegségét kezelje.

Amennyiben Ön legalább 18 éves és jól reagál a kezelésre, a MabThera-t fenntartó kezelésként tovább kaphatja. Ezt 2 külön infúzióban fogják beadni, 2 hét különbséggel, majd 6 havonta 1 infúziót

alkalmaznak legalább 2 éven keresztül. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy tovább folytatja Önnél a MabThera-kezelést (legfeljebb 5 évig), attól függően, hogy Ön hogy reagál a gyógyszerre.

e) A pemfigusz vulgárisz kezelése

Egy kezelési kúra két külön infúzióból áll, melyeket 2 hét különbséggel alkalmaznak. Amennyiben Ön jól reagál a kezelésre, a MabThera-t fenntartó kezelésként tovább kaphatja. Ezt 1 évvel és 18 hónappal az első kezelés után fogják beadni Önnél, majd ezután szükség szerint 6 havonta, de kezelőorvosa változtathat ezen, attól függően, hogy Ön hogy reagál a gyógyszerre.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, ezek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legtöbb mellékhatás enyhe vagy mérsékelt, de néhány súlyos lehet és kezelést igényel. Ezek közül néhány reakció ritkán halálos kimenetelű volt.

Infúziós reakciók

Az infúzió beadása során vagy utána 24 órán belül láz, hidegrázás és reszketés jelentkezhet. Kevésbé gyakran, néhány beteg esetében fájdalom az infúzió beadásának helyén, a bőr felhólyagosodása, viszketés, hányinger, fáradtság, fejfájás, légszomj, vérnyomásemelkedés, zihálás, torokfájás, nyelv- vagy torokduzzanat, orrfolyás vagy orr-viszketés, hányás, kipirulás, szapora szívverés, szívroham vagy alacsony vérlemezkeszám fordult elő. Ha már korábban szívbetegsége vagy anginája volt, ezek a panaszok rosszabbodhatnak. **Azonnal szóljon az infúziót beadó személynek**, ha ön vagy gyermeke ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli, mivel szükséges lehet az infúzió beadásának lassítása vagy leállítása. Kiegészítő kezelésként lehet, hogy egy antihisztamint (allergia ellenes gyógyszert) vagy paracetamolt (fájdalom- és lázcsillapítót) kell kapnia. Amikor tünetei megszűnnek vagy enyhülnek, az infúzió beadása folytatható. A tünetek gyakorisága a második infúzió során csökken. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a MabThera kezelést, ha ezek a mellékhatások súlyosak.

Fertőzések

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha az alábbiakban felsorolt fertőzésre utaló tünetek valamelyikét észleli saját magánál vagy gyermekénél:

- láz, köhögés, torokfájás, vizelet ürítésekor égő érzés vagy gyengének érzi magát vagy rossz a közérzete;
- emlékezetvesztés, gondolkodási zavar, járászavar vagy látásvesztés – ezek egy nagyon ritka, súlyos agyi fertőzés jelei lehetnek, amely halálos kimenetelű volt (progresszív multifokális leukoencefalopátia vagy PML);
- láz, fejfájás és nyakmerevség, koordinációs zavarok (ataxia), személyiségváltozás, hallucinációk, megváltozott tudatállapot, görcsrohamok vagy kóma – ezek hátterében súlyos agyi fertőzés (enterovírusos meningoencephalitis) állhat, ami halálos kimenetelű lehet.

A MabThera-kezelés alatt könnyebben kaphat fertőzést. Ez leggyakrabban megfázás, de tüdőgyulladás, húgyúti fertőzés vagy súlyos vírusfertőzés is előfordult. Ezek az „Egyéb mellékhatások” között vannak felsorolva.

Ha Önt reumatoid arthritisz, granulomatózus poliangiitisz, mikroszkópos poliangiitisz vagy pemfigusz vulgárisz miatt kezelik, ezeket az információkat megtalálja a Betegfigyelmeztető kártyán is, melyet kezelőorvosától kapott. Fontos, hogy őrizze meg ezt a figyelmeztető kártyát, és mutassa meg társának vagy gondviselőjének.

Bőrreakciók

Nagyon ritkán a bőr súlyos felhólyagosodásával járó kórkép jelentkezhethet, ami életveszélyes is lehet. Vörösség jelenhet meg a bőrön vagy a nyálkahártyákon, például a szájüregben, a nemi szerveknél vagy a szemhéjakon, gyakran hólyagokkal együtt, és láz jelentkezhethet. **Mondja el azonnal kezelőorvosának, ha ezeket a tüneteket tapasztalja.**

Egyéb mellékhatások

a) **Ha ön vagy gyermeke non-Hodgkin-limfóma vagy a krónikus nyiroksejtes fehérvérűség miatt áll kezelés alatt**

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- bakteriális vagy vírusos fertőzések, hörghurut,
- alacsony fehérvérsejtszám lázzal vagy láz nélkül, vagy alacsony vérlemezkeszám a vérben,
- hányinger,
- kopasz foltok a fejbőrön, hidegrázás, fejfájás,
- csökkent immunitás – bizonyos ellenanyagok, az „immunglobulinok” (IgG) szintjének csökkenése a vérben, amelyek segítenek a fertőzésekkel szembeni védekezésben.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérmérgezés (szepszis), tüdőgyulladás, övsömör, nátha, hörgőgyulladás, gombás fertőzések, ismeretlen eredetű fertőzések, melléküreg-gyulladás, hepatitisz B,
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység), alacsony vérlemezke-, vörösvértest- és fehérvérsejtszám,
- allergiás reakció (túlérzékenység),
- magas vércukorszint, testtömegcsökkenés, duzzanat az arcon és a testen, emelkedett „LDH” enzimszint a vérben, alacsony kalciumszint a vérben,
- szokatlan érzések a bőrön, mint pl. zsibbadás, bizsergés, szúró, égő érzés, borzongás érzés a bőrön, tapintásérzés csökkenése,
- nyugtalanság, elalvási nehézségek,
- az arc vagy a bőr egyéb területeinek kipirulása a vérerek kitágulása miatt,
- szédülés, szorongás,
- fokozott könnytermelés, könnycsatorna-elzáródás, gyulladt szem (kötőhártya-gyulladás),
- fülcsengés, fülfájás,
- szívbetegségek (szívroham, szívritmuszavar, kórosan szapora szívverés),
- magas vagy alacsony vérnyomás, felállást követően kialakuló vérnyomás-csökkenés,
- a légutakban lévő izmok összehúzódása, amely sípoló légzést okoz (hörgőszűkület), a tüdő, a torok és/vagy az orrmelléküregek gyulladása vagy irritációja, légszomj, orrfolyás,
- hányás, hasmenés, hasi fájdalom, a torok és a száj irritációja és/vagy kifelélyesedése, nyelési nehézség, székrekedés, emésztési zavarok,
- táplálkozási zavarok, csökkent táplálkozás miatt fogyás,
- csalánkiütés, fokozott izzadás, éjszakai izzadás,
- izomrendellenességek – pl. feszes izmok, ízületi vagy izomfájdalom, hát- és nyakfájás,
- tumorfájdalom,
- általános rossz közérzet vagy nyugtalanság, fáradtság érzet, remegés, influenza tünetei
- többszervi elégtelenség.

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- véralvadási zavarok, a vörösvértestek csökkent termelése és a vörösvértestek fokozott pusztulása (aplasztikus hemolitikus anémia), nyirokcsomó-duzzanat vagy -megnagyobbodás,
- rossz hangulat és a szokásos tevékenységek iránti érdektelenség vagy kedvetlenség, idegesség,
- az ízérzés zavara – pl. megváltozik az ételek íze,
- szívbetegség – pl. lassú szívverés, mellkasi fájdalom (angina),
- asztma, kevés oxigén jut el a szervekhez,

- haspuffadás.

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- egyes ellenanyagok (az ún. immunglobulinok – IgM) szintjének átmeneti emelkedése a vérben, a pusztuló ráksejtek lebomlása okozta kémiai eltérések a vérben,
- idegkárosodás a karokon és a lábakon, az arc bénulása (paralízis),
- szívelégtelenség,
- a vérerek gyulladása, beleértve azokat is, melyek bőrtüneteket okoznak,
- légzési elégtelenség,
- a bélfal károsodása (kilyukadása),
- a bőr súlyos felhólyagosodásával járó kórkép, amely életveszélyes is lehet. Vörösség jelenhet meg a bőrön vagy a nyálkahártyákon, például a szájüregben, a nemi szerveknél vagy a szemhéjakon, gyakran hólyagokkal együtt, és láz jelentkezhethet.
- veseelégtelenség,
- súlyos látásvesztés.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a fehérvérsejtek számának később bekövetkező csökkenése,
- a vérlemezkék számának csökkenése közvetlenül az infúzió után, amely megszűnhet, de ritkán halálos kimenetelű is lehet,
- hallásvesztés, egyéb érzékek kiesése,
- az agyhártya és az agyvelő együttes fertőzése/gyulladása (enterovírusos meningoencephalitis).

Non-Hodgkin-limfómában szenvedő gyermekek és serdülők:

Általánosságban a non-Hodgkin-limfómában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt mellékhatások hasonlóak voltak azokhoz, amelyeket a non-Hodgkin-limfómában vagy krónikus limfocitás leukémiában szenvedő felnőtteknél tapasztaltak. A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: egy bizonyos típusú fehérvérsejt (neutrofilek) alacsony szintjével összefüggő láz, a száj belső felületén kialakuló gyulladás vagy fekély, valamint allergiás reakciók (túlérzékenység).

b) Reumatoid artritisz kezelése

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- fertőzések, mint tüdőgyulladás (baktériumok okozta),
- fájdalmas vizelet (húgyúti fertőzés),
- allergiás reakciók, melyek leggyakrabban az infúzió alatt alakulnak ki, de kialakulhatnak az infúzió után 24 órán belül is,
- vérnyomásváltozás, émelygés, bőrkiütés, láz, viszkető érzés, orrfolyás vagy orrdugulás és tüsszentés, remegés, szapora szívverés és fáradtság,
- fejfájás,
- Változások a kezelőorvos által kért laboratóriumi vizsgálatokban. Ez magában foglalja néhány különleges fehérje (immunglobulinok) szintjének csökkenését a vérben, melyek segítenek a fertőzésekkel szembeni védekezésben.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fertőzések, mint hörgőgyulladás (bronhitisz),
- feszülés vagy lüktető fájdalom az orr, orcák és szemek mögött (ormelléküreg-gyulladás), hasi fájdalom, hányás és hasmenés, légzési problémák,
- a láb gombás fertőzése,
- emelkedett koleszterinszint a vérben,
- érzékszavar a bőrön, mint zsibbadás, bizsergés, tűszúrásszerű érzés, égő érzés, isiász, migrén, szédülés,
- hajhullás,
- szorongás, depresszió,

- gyomorégés, hasmenés, reflux (gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe), a torok és a száj irritációja és/vagy kifeléyesedése,
- hasi fájdalom, hát-, izom- és/vagy ízületi fájdalom.

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- folyadékgyülem az arc és a test egyéb részein,
- a tüdők és torok gyulladása, irritációja és/vagy szorító érzése, köhögés,
- bőrreakciók, mint csalánkiütés, viszketés és bőrküítés,
- allergiás reakciók, mint sípóló légzés vagy légszomj, az arc és a nyelv duzzanata, ájulás.

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- egy tünetegyüttes megjelenése néhány héttel a MabThera-infúzió után, ami allergiaszerű reakciókból áll, mint kiütés, viszketés, ízületi fájdalom, duzzadt nyirokmirigyek és láz,
- a bőr súlyos felhólyagosodásával járó kórkép, amely életveszélyes is lehet. Vörösség jelenhet meg a bőrön vagy a nyálkahártyákon, például a szájüregben, a nemi szerveknél vagy a szemhéjakon, gyakran hólyagokkal együtt, és láz jelentkezhet.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- súlyos vírusfertőzés,
- az agyhártya és az agyvelő együttes fertőzése/gyulladása (enterovírusos meningoencephalitis).

A további ritkán jelentett MabThera-mellékhatások közé tartozik a fehérvérsejtek (neutrofilok) számának csökkenése a vérben, melyek segítenek legyőzni a fertőzéseket. Néhány fertőzés súlyos lehet (lásd a **Fertőzések** pontban feltüntetett információkat ebben a fejezetben).

c) Ha Ön vagy gyermeke granulomatózus poliangiitisz vagy mikroszkópos poliangiitisz miatt áll kezelés alatt

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- fertőzések, mint például mellkasi fertőzések, húgyúti fertőzések (vizeletürítéskor jelentkező fájdalom), megfázás és herpesz fertőzések,
- allergiás reakciók, amelyek leginkább az infúzió alatt jelentkeznek, de 24 órával az infúzió beadását követően is előfordulhatnak,
- hasmenés,
- köhögés vagy légszomj,
- orrvérzés,
- emelkedett vérnyomás,
- ízületi- vagy hátfájdalom,
- izomrángás vagy remegés,
- szédülés,
- remegés (reszketés, gyakran a kézen),
- alvászavar (álmatlanság),
- a kezek vagy bokák duzzanata.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- emésztési zavar,
- székrekedés,
- bőrküítések, mint akne vagy pattanások,
- a bőr kipirulása vagy bőrpír,
- láz,
- orrdugulás vagy orrfolyás,
- izomfájdalom vagy izommerevség,
- izomfájdalom vagy kéz- vagy lábfájdalom,

- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység),
- alacsony vérlemezkeszám,
- a kálium szintjének emelkedése a vérben,
- a szívritmus változása, vagy a normálisnál gyorsabb szívdobogás.

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a bőr súlyos felhólyagosodásával járó kórkép, amely életveszélyes is lehet. Vörösség jelenhet meg a bőrön vagy a nyálkahártyákon, például a szájüregben, a nemi szerveken vagy a szemhéjakon, gyakran hólyagokkal együtt, és láz jelentkezhet.
- egy korábbi hepatitisz B-fertőzés újbóli megjelenése.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- súlyos vírusfertőzés,
- az agyhártya és az agyvelő együttes fertőzése/gyulladás (enterovírusos meningoencephalitis).

Granulomatózus poliangiitiszben vagy mikroszkópos poliangiitiszben szenvedő gyermekek és serdülők

Általánosságban a granulomatózus poliangiitiszben vagy mikroszkópos poliangiitiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt mellékhatások hasonló típusúak voltak a granulomatózus poliangiitiszben vagy mikroszkópos poliangiitiszben szenvedő felnőtteknél tapasztaltakhoz. A leggyakrabban észlelt mellékhatások a fertőzések, allergiás reakciók és a rossz közérzet (hányinger) voltak.

d) A pemfigusz vulgárisz kezelése

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- allergiás reakciók, amelyek leginkább az infúzió alatt jelentkeznek, de legfeljebb 24 órával az infúzió beadását követően is előfordulhatnak,
- fejfájás,
- fertőzések, például mellkasi fertőzés,
- hosszú ideig fennálló depresszió,
- hajhullás.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fertőzések, például nátha, herpesz fertőzések, szemfertőzés, szájpenész és húgyúti fertőzések (fájdalmas vizeletürítés),
- kedélybetegségek, például ingerlékenység és depresszió,
- bőrbetegségek, például viszketés, csalánkiütés és jóindulatú csomók,
- fáradtságérzés vagy szédülés,
- láz,
- ízületi fájdalom vagy hátfájás,
- hasi fájdalom,
- izomfájdalom,
- a normálisnál gyorsabb szívverés.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- súlyos vírusfertőzés,
- az agyhártya és az agyvelő együttes fertőzése/gyulladás (enterovírusos meningoencephalitis).

A MabThera befolyásolhatja a kezelőorvosa által kért laboratóriumi vizsgálatok eredményét is.

Ha a MabThera-t más gyógyszerekkel kombinálva kapja, az észlelt mellékhatások közül néhányat a többi szer is okozhatja.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a MabThera-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a MabThera?

- A MabThera hatóanyaga a rituximab.
A 10 ml-es injekciós üveg 100 mg rituximabot tartalmaz (10 mg/ml).
Az 50 ml-es injekciós üveg 500 mg rituximabot tartalmaz (10 mg/ml).
- Egyéb összetevők: trinátrium-citrát, poliszorbát 80, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, sósav és injekcióhoz való víz. Lásd 2. pont „A MabThera nátriumot tartalmaz”.

Milyen a MabThera külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A MabThera tiszta, színtelen oldat, infúziókészítés céljára szolgáló koncentrátum.

10 ml-es injekciós üveg – 2 injekciós üveget tartalmazó csomagolási egység.

50 ml-es injekciós üveg – 1 injekciós üveget tartalmazó csomagolási egység.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 7 039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

MabThera 1400 mg szubkután oldatos injekció rituximab

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a MabThera, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a MabThera beadása előtt
3. Hogyan adják be a MabThera-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a MabThera-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a MabThera, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a MabThera?

A MabThera hatóanyagként rituximabot tartalmaz. Ez egy fehérjefajta, amit monoklonális antitestnek hívnak. A B-limfocitáknak nevezett fehérvérsejtek felszínéhez kötődik. Amikor a rituximab e sejt felszínéhez kötődik, az a sejt pusztulását okozza.

A MabThera adható cseppinfúzió formájában (MabThera 100 mg vagy MabThera 500 mg koncentrátum infúzióhoz), valamint a bőr alá adott injekció formájában (MabThera 1400 mg vagy MabThera 1600 mg szubkután oldatos injekció).

Milyen betegségekre alkalmazzák a MabThera-t?

Az 1400 mg-os MabThera-t non-Hodgkin-limfóma kezelésére alkalmazzák felnőtteknél.

- A non-Hodgkin-limfóma a nyirokrendszer betegsége (a nyirokrendszer az immunrendszer része), amely egy bizonyos fehérvérsejt-típust, a B-limfocitákat érinti.

Az 1400 mg-os MabThera önálló kezelésként vagy más gyógyszerekkel, ún. „kemoterápiával” együtt adható.

A kezelés elején a MabThera-t mindig cseppinfúzió formájában adják.

Ezt követően a MabThera-t a bőr alá adott injekció formájában fogja kapni. Kezelőorvosa dönti el, hogy mikor kezdik el adni a MabThera injekciókat.

A MabThera a kezdeti kezelés befejezése után 2 évig tartó folyamatos (fenntartó) kezelésre is alkalmazható azoknál a betegeknél, akik reagáltak a kezelésre.

2. Tudnivalók a MabThera beadása előtt

Ne alkalmazza a MabThera-t

- ha allergiás a rituximabra vagy más rituximabhoz hasonló fehérjékre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha allergiás a hialuronidázra (egy enzim, amely elősegíti a beadott hatóanyag felszívódását)

- ha jelenleg aktív, súlyos fertőzése van
- ha legyengült immunrendszere van.

Ne alkalmazza a MabThera-t, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre. Amennyiben nem biztos ebben, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt Ön megkapja a MabThera-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A MabThera alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- ha úgy gondolja, hogy fertőző májgyulladás (hepatitisze) van vagy volt régebben. Néhány esetben azoknál a betegeknél, akiknek már volt hepatitisz B-fertőzésük, a betegség újra felléphet, amely nagyon ritkán halálos kimenetelű is lehet. Ezért azokat a betegeket, akiknek volt már hepatitisz B-fertőzésük, a kezelőorvos gondosan ellenőrzi, hogy észlelhetők-e a hepatitisz B aktív tünetei.
- ha valaha szívbetegsége (pl. angina, szívritmuszavar vagy szívelégtelenség) vagy korábban légzési problémája volt.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel mielőtt Ön megkapja a MabThera-t. Lehetséges, hogy speciális ellátást fog kapni kezelőorvosától a MabThera-kezelés alatt.

Beszéljen kezelőorvosával ha azt gondolja, hogy a közeljövőben védőoltásra lehet szüksége, beleértve a külföldi utazások esetén szükséges védőoltásokat is. Néhány védőoltást nem lehet a MabThera-val egyidejűleg vagy a MabThera beadást követő hónapokban alkalmazni. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy szüksége van-e bármilyen védőoltásra a MabThera-kezelés előtt.

Gyermekek és serdülők

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt Ön megkapja a MabThera-t, ha Ön vagy gyermeke 18 évnél fiatalabb. Ez azért szükséges, mert kevés információ áll rendelkezésre a MabThera gyerekeknél, illetve serdülőknél történő alkalmazásáról.

Egyéb gyógyszerek és a MabThera

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és a gyógynövény tartalmú gyógyszereket. Ez azért nagyon fontos, mert a MabThera befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Továbbá más gyógyszerek befolyásolhatják a MabThera hatását.

Mindenképpen közölje kezelőorvosával,

- ha magasvérnyomás kezelésére gyógyszert szed. Lehet, hogy kezelőorvosa javasolni fogja a vérnyomáscsökkentő szerek szedésének felfüggesztését 12 órával a MabThera beadása előtt. Néhány betegnél a vérnyomás csökken a MabThera beadása során.
- ha jelenleg vagy nemrégiben olyan gyógyszereket, így pl. kemoterápiát vagy a szervezet védekezőképességét csökkentő szereket kapott, amelyek az Ön immunrendszerét befolyásolhatják.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt Ön megkapja a MabThera-t.

Terhesség és szoptatás

Közölje kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy ha gyermeket tervez. Erre azért van szükség, mert a MabThera átjut a méhlepényen, és emiatt hatással lehet a magzatra.

Ha képes teherbe esni, Önnek és partnerének hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a MabThera-kezelés alatt és még 12 hónapig a kezelés befejezése után.

A MabThera nagyon kis mennyiségben átjut az anyatejbe. Mivel a szoptatott csecsemőkre gyakorolt hosszú távú hatások nem ismertek, ezért elővigyázatosságból a MabThera-kezelés alatt és az azt követő 6 hónapig nem ajánlott szoptatni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem ismert, hogy a MabThera befolyásolja-e a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A MabThera nátriumot tartalmaz

A MabThera 1400 mg kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 11,7 ml-es injekciós üvegenként, azaz lényegében „nátriummentes”.

3. Hogyan adják be a MabThera-t?

Hogyan adják be a MabThera-t?

A MabThera-t olyan orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja Önnek beadni, akinek van tapasztalata ezzel a kezeléssel. A MabThera-infúzió beadása során szoros megfigyelés alatt fogják tartani Önt a lehetséges mellékhatások miatt.

A kezelés elején a MabThera-t mindig cseppinfúzió formájában adják.

Ezt követően a MabThera-t a bőr alá adott injekció formájában fogja kapni (szubkután injekció) megközelítőleg 5 percen keresztül. Az injekciós üvegen egy lehúzható matrica található, mely azonosítja a gyógyszert. A matricát kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember használat előtt rá fogja ragasztani a fecskendőre.

Kezelőorvosa dönti el, hogy mikor kezdik el adni a MabThera injekciókat.

Az injekciót mindig a has bőre alá adják be. Más területeken nem adhatják be az injekciót, valamint a has azon területén sem kaphatja az injekciót, ahol a bőr kipirosodott, véraláfutásos, érzékeny, kemény, illetve ahol anyajegyek vagy hegek vannak.

A MabThera beadása előtt alkalmazott gyógyszerek

A MabThera beadása előtt más gyógyszereket is fog kapni (premedikáció), hogy megelőzzék vagy csökkentsék a MabThera lehetséges mellékhatásait.

Mennyit és milyen gyakran kapja a gyógyszert?

- A MabThera-t ugyanazon a napon kapja, mint a kemoterápiát. Ezt általában három hetente kapja, legfeljebb 8 alkalommal.
- Ha Ön reagál a kezelésre, akkor lehet, hogy a MabThera-t fenntartó kezelésként két vagy háromhavonta fogja kapni két éven keresztül.
Ezen kezelőorvosa változtathat, attól függően, hogy Ön hogyan reagál a gyógyszerre.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakszemélyzetet.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, ezek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepesen súlyos, de néhány súlyos lehet, és kezelést igényel. Ezek közül néhány reakció ritkán halálos kimenetelű volt.

Az injekció beadási helyén kialakuló reakciók

Sok betegnél mellékhatások jelentkeznek a MabThera beadási helyén. Ez lehet fájdalom, duzzanat, véraláfutás, vérzés, bőrpír, viszketés vagy bőrkírtés.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a MabThera kezelést, ha ezek a mellékhatások súlyosak.

Fertőzések

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha az alábbiakban felsorolt fertőzésre utaló tünetet észlel:

- láz, köhögés, torokfájás, vizelet ürítésekor égő érzés vagy gyengének érzi magát vagy rossz a közérzete,
- emlékezetvesztés, gondolkodási zavar, járászavar vagy látásvesztés – ezek egy nagyon ritka, súlyos agyi fertőzés jelei lehetnek, amely halálos kimenetelű volt (progresszív multifokális leukoencefalopátia vagy PML).
- láz, fejfájás és nyakmerevség, koordinációs zavarok (ataxia), személyiségváltozás, hallucinációk, megváltozott tudatállapot, görcsrohamok vagy kóma – ezek hátterében súlyos agyi fertőzés (enterovírusos meningoencephalitis) állhat, ami halálos kimenetelű lehet.

MabThera-kezelés alatt könnyebben kaphat fertőzést. Ez leggyakrabban megfázás, de tüdőgyulladás vagy húgyúti fertőzés is előfordult. Ezek az „Egyéb mellékhatások” között vannak felsorolva.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- bakteriális vagy vírusos fertőzések, hörghurut,
- alacsony fehérvérsejtszám lázzal vagy anélkül, alacsony vérlemezkeszám a vérben,
- hányinger,
- kopasz foltok a fejbőrön, hidegrázás, fejfájás,
- csökkent immunitás – bizonyos ellenanyagok, az „immunglobulinok” (IgG) szintjének csökkenése a vérben, amelyek segítenek a fertőzésekkel szembeni védekezésben.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérmérgezés (szepszis), tüdőgyulladás, övsömör, nátha, hörgőgyulladás, gombás fertőzések, ismeretlen eredetű fertőzések, melléküreg-gyulladás, hepatitisz B,
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység), az összes vérsejt számának csökkenése,
- allergiás reakció (túlérzékenység),
- magas vércukorszint, testtömegcsökkenés, duzzanat az arcon és a testen, emelkedett „LDH” enzimszint a vérben, alacsony kalciumszint a vérben,
- szokatlan érzések a bőrön, mint pl. zsibbadás, bizsergés, szúrkáló, égő érzés, borzongás érzés a bőrön, tapintásérzés csökkenése,
- nyugtalanság, elalvási nehézség,
- az arc vagy a bőr egyéb területeinek kipirulása a vérerek kitágulása miatt,
- szédülés, szorongás,
- fokozott könnytermelés, könnycsatorna-eltérés, gyulladt szem (kötőhártya-gyulladás),
- fülcsengés, fülfájás,
- szívbetegségek (szívroham, szívritmuszavar, kórosan szapora szívverés),
- magas vagy alacsony vérnyomás (alacsony vérnyomás különösen felállást követően),
- a légúti izmok fokozott összehúzódása, amely sípoló légzést okoz (hörgőszűkület), a tüdő, a torok és/vagy az orrmelléküregek gyulladása vagy irritációja, légszomj, orrfolyás,
- hányás, hasmenés, hasi fájdalom, a torok és a száj irritációja és/vagy kifeléyesedése, nyelési nehézség, székrekedés, emésztési zavarok,

- táplálkozási zavarok, csökkent táplálkozás miatt fogyás,
- csalánkiütés, fokozott izzadás, éjszakai izzadás,
- izomrendellenességek – pl. feszes izmok, ízületi vagy izomfájdalom, hát- és nyakfájás,
- tumorfájdalom,
- általános rossz közérzet vagy nyugtalanság, fáradtság érzet, remegés, influenza tünetei,
- többszervi elégtelenség.

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- véralvadási zavarok, a vörösvértestek csökkent termelése és a vörösvértestek fokozott megsemmisítése (aplasztikus hemolitikus anémia), nyirokcsomó-duzzanat vagy -megnagyobbodás,
- rossz hangulat és a szokásos tevékenységek iránti érdektelenség vagy kedvetlenség, idegesség,
- az ízérzés zavara – pl. megváltozik az ételek íze,
- szívbetegség – pl. lassú szívverés, mellkasi fájdalom (angina),
- asztma, kevés oxigén jut el a szervekhez,
- haspuffadás.

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- egyes ellenanyagok (az ún. immunglobulinok - IgM) szintjének átmeneti emelkedése a vérben, a pusztuló ráksejtek lebomlása okozta kémiai eltérések a vérben,
- idegkárosodás a karokon és a lábakon, az arc bénulása,
- szívelégtelenség,
- a vérerek gyulladása, beleértve azokat is, amelyek bőrtüneteket okoznak,
- légzési elégtelenség,
- a bélfal károsodása (kilyukadása),
- a bőr súlyos felhólyagosodásával járó kórkép, amely életveszélyes is lehet,
- veseelégtelenség,
- súlyos látásvesztés (agyi károsodás tünete).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a fehérvérsejtek számának később bekövetkező csökkenése,
- a vérlemezkék számának csökkenése közvetlenül az infúzió után, amely megszűnhet, de ritkán halálos kimenetelű is lehet,
- hallásvesztés, egyéb érzékek kiesése,
- az agyhártya és az agyvelő együttes fertőzése/gyulladása (enterovírusos meningoencephalitis).

A MabThera befolyásolhatja a kezelőorvosa által kért laboratóriumi vizsgálatok eredményét is.

Ha a MabThera-t más gyógyszerekkel kombinálva kapja, az észlelt mellékhatások közül néhányat a többi szer is okozhatja.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a MabThera-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a MabThera 1400 mg szubkután oldatos injekció

- A MabThera hatóanyaga a rituximab. Az injekciós üveg 1400 mg/11,7 ml rituximabot tartalmaz. Milliliterenként 120 mg rituximabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20), L-hisztidin, L-hisztidin hidroklorid-monohidrát, α,α -trehalóz-dihidrát, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz. Lásd 2. pont: „A MabThera nátriumot tartalmaz”.

Milyen a MabThera 1400 mg szubkután oldatos injekció külleme, és mit tartalmaz a csomagolás

A MabThera felhasználásra kész, tiszta vagy opálos, színtelen vagy kissé sárga folyadék, szubkután felhasználásra készült oldatos injekcióként, butil gumidugóval, alumínium fedőlappal és rózsaszín műanyag lepattintható koronggal ellátott, színtelen injekciós üvegben kerül forgalomba.

1400 mg/11,7 ml rituximabot tartalmaz injekciós üvegenként. Egy doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

MabThera 1600 mg szubkután oldatos injekció rituximab

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a MabThera, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a MabThera beadása előtt
3. Hogyan adják be a MabThera-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a MabThera-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a MabThera, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a MabThera?

A MabThera hatóanyagként rituximabot tartalmaz. Ez egy fehérje fajta, amit monoklonális antitestnek hívnak. A B-limfocitáknak nevezett fehérvérsejtek felszínéhez kötődik. Amikor a rituximab e sejt felszínéhez kötődik, az a sejt pusztulását okozza.

A MabThera adható cseppinfúzió formájában (MabThera 100 mg vagy MabThera 500 mg koncentrátum infúzióhoz), valamint a bőr alá adott injekció formájában (MabThera 1400 mg vagy MabThera 1600 mg szubkután oldatos injekció).

Milyen betegségekre alkalmazzák a MabThera-t?

Az 1600 mg-os MabThera-t krónikus limfocitás leukémia (krónikus nyiroksejtes fehérvérűség) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél.

- A krónikus limfocitás leukémia (chronicus lymphocytás leukaemia - CLL) a felnőtt-kori fehérvérűség leggyakoribb formája. A CLL egy bizonyos fehérvérsejtet, a csontvelőből származó, és a nyirokcsomókban fejlődő B-limfocitákat érinti. A CLL-ben szenvedő betegeknek túl sok kóros nyiroksejtjük van, ezek főként a csontvelőben és a vérben gyűlnek össze. Ezeknek a kóros B-limfocitáknak a burjánzása okozza az Ön tüneteit.
A kemoterápiával kombinált MabThera elpusztítja ezeket a sejteket, melyek azután biológiai folyamatok révén, fokozatosan eltávoznak a szervezetből.

Az 1600 mg-os MabThera-t más gyógyszerekkel, ún. „kemoterápiával” együtt fogja kapni.

A kezelés elején a MabThera-t mindig cseppinfúzió formájában adják.

Ezt követően a MabThera-t a bőr alá adott injekció formájában fogja kapni. Kezelőorvosa dönti el, hogy mikor kezdik el adni a MabThera injekciókat.

2. Tudnivalók a MabThera beadása előtt

Ne alkalmazza a MabThera-t

- ha allergiás a rituximabra vagy más rituximabhoz hasonló fehérjékre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha allergiás a hialuronidázra (egy enzim, amely elősegíti a beadott hatóanyag felszívódását)
- ha jelenleg aktív, súlyos fertőzése van
- ha legyengült immunrendszere van.

Ne alkalmazza a MabThera-t, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre. Amennyiben nem biztos ebben, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt Ön megkapja a MabThera-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A MabThera alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- ha úgy gondolja, hogy fertőző májgyulladás (hepatitisz) van vagy volt régebben. Néhány esetben azoknál a betegeknél, akiknek már volt hepatitisz B-fertőzésük, a betegség újra felléphet, amely nagyon ritkán halálos kimenetelű is lehet. Ezért azokat a betegeket, akiknek volt már hepatitisz B-fertőzésük, a kezelőorvos gondosan ellenőrzi, hogy észlelhetők-e a hepatitisz B aktív tünetei.
- ha valaha szívbetege (pl. angina, szívritmuszavar vagy szívelégtelenség) vagy korábban légzési problémája volt.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel mielőtt Ön megkapja a MabThera-t. Lehetséges, hogy speciális ellátást fog kapni kezelőorvosától a MabThera-kezelés alatt.

Beszéljen kezelőorvosával ha azt gondolja, hogy a közeljövőben védőoltásra lehet szüksége, beleértve a külföldi utazások esetén szükséges védőoltásokat is. Néhány védőoltást nem lehet a MabThera-val egyidejűleg vagy a MabThera beadását követő hónapokban alkalmazni. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy szüksége van-e bármilyen védőoltásra a MabThera-kezelés előtt.

Gyermekek és serdülők

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt Ön megkapja a MabThera-t, ha Ön vagy gyermeke 18 évnél fiatalabb. Ez azért szükséges, mert kevés információ áll rendelkezésre a MabThera gyerekeknél, illetve serdülőknél történő alkalmazásáról.

Egyéb gyógyszerek és a MabThera

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és a gyógynövény tartalmú gyógyszereket. Ez azért nagyon fontos, mert a MabThera befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Továbbá más gyógyszerek befolyásolhatják a MabThera hatását.

Mindenképpen közölje kezelőorvosával,

- ha magasvérnyomás kezelésére gyógyszert szed. Lehet, hogy kezelőorvosa javasolni fogja a vérnyomáscsökkentő szerek szedésének felfüggesztését 12 órával a MabThera beadása előtt. Néhány betegnél a vérnyomás csökken a MabThera beadása során.
- ha jelenleg vagy nemrégiben olyan gyógyszereket, így pl. kemoterápiát vagy a szervezet védekezőképességét csökkentő szereket kapott, amelyek az Ön immunrendszerét befolyásolhatják.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt Ön megkapja a MabThera-t.

Terhesség és szoptatás

Közölje kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy ha gyermeket tervez. Erre azért van szükség, mert a MabThera átjut a méhlepényen, és emiatt hatással lehet a magzatra.

Ha képes teherbe esni, Önnek és partnerének hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a MabThera-kezelés alatt és még 12 hónapig a kezelés befejezése után.

A MabThera nagyon kis mennyiségben átjut az anyatejbe. Mivel a szoptatott csecsemőkre gyakorolt hosszú távú hatások nem ismertek, ezért elővigyázatosságból a MabThera-kezelés alatt és az azt követő 6 hónapig nem ajánlott szoptatni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem ismert, hogy a MabThera befolyásolja-e a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Nátrium

A MabThera 1600 mg kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 13,4 ml-es injekciós üvegenként, azaz lényegében „nátriummentes”.

3. Hogyan adják be a MabThera-t?

Hogyan adják be a MabThera-t?

A MabThera-t olyan orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja Önnek beadni, akinek van tapasztalata ezzel a kezeléssel. A MabThera-infúzió beadása során szoros megfigyelés alatt fogják tartani Önt a lehetséges mellékhatások miatt.

A kezelés elején a MabThera-t mindig cseppinfúzió formájában adják.

Ezt követően a MabThera-t a bőr alá adott injekció formájában fogja kapni (szubkután injekció) megközelítőleg 7 percen keresztül. Az injekciós üvegen egy lehúzható matrica található, mely azonosítja a gyógyszert. A matricát kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember használat előtt rá fogja ragasztani a fecskendőre.

Kezelőorvosa dönti el, hogy mikor kezdik el adni a MabThera injekciókat.

Az injekciót mindig a has bőre alá adják be. Más területeken nem adhatják be az injekciót, valamint a has azon területén sem kaphatja az injekciót, ahol a bőr kipirosodott, véraláfutásos, érzékeny, kemény, illetve ahol anyajegyek vagy hegek vannak.

A MabThera beadása előtt alkalmazott gyógyszerek

A MabThera beadása előtt más gyógyszereket is fog kapni (premedikáció), hogy megelőzzék vagy csökkentsék a MabThera lehetséges mellékhatásait.

Mennyit és milyen gyakran kapja a gyógyszert?

Amikor Önt a MabThera és kemoterápia kombinációjával kezelik, az első kezelési ciklus 0. napján egy MabThera infúziót, majd minden további kezelési ciklus első napján szubkután injekciókat fog kapni. A kezelés összesen 6 ciklusból áll. Minden ciklus 28 napig tart. A kemoterápiát a MabThera alkalmazását követően kell adni.

Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy szüksége van-e egyidejű támogató kezelésre.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakszemélyzetet.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, ezek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepesen súlyos, de néhány súlyos lehet, és kezelést igényel. Ezek közül néhány reakció ritkán halálos kimenetelű volt.

Az injekció beadási helyén kialakuló reakciók

Sok betegnél mellékhatások jelentkeznek a MabThera beadási helyén. Ez lehet fájdalom, duzzanat, véraláfutás, vérzés, bőrpír, viszketés vagy bőrkiütés.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a MabThera kezelést, ha ezek a mellékhatások súlyosak.

Fertőzések

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha az alábbiakban felsorolt fertőzésre utaló tünetet észlel:

- láz, köhögés, torokfájás, vizelet ürítésekor égő érzés vagy gyengének érzi magát vagy rossz a közérzete.
- emlékezetvesztés, gondolkodási zavar, járászavar vagy látásvesztés – ezek egy nagyon ritka, súlyos agyi fertőzés jelei lehetnek, amely halálos kimenetelű volt (progresszív multifokális leukoencefalopátia vagy PML).
- láz, fejfájás és nyakmerevség, koordinációs zavarok (ataxia), személyiségváltozás, hallucinációk, megváltozott tudatállapot, görcsrohamok vagy kóma – ezek hátterében súlyos agyi fertőzés (enterovírusos meningoencephalitis) állhat, ami halálos kimenetelű lehet.

MabThera-kezelés alatt könnyebben kaphat fertőzést. Ez leggyakrabban megfázás, de tüdőgyulladás vagy húgyúti fertőzés is előfordult. Ezek az „Egyéb mellékhatások” között vannak felsorolva.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- bakteriális vagy vírusos fertőzések, hörghurut,
- alacsony fehérvérsejtszám lázzal vagy anélkül, alacsony vérlemezkeszám a vérben,
- hányinger,
- kopasz foltok a fejbőrön, hidegrázás, fejfájás,
- csökkent immunitás – bizonyos ellenanyagok, az „immunglobulinok” (IgG) szintjének csökkenése a vérben, amelyek segítenek a fertőzésekkel szembeni védekezésben.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérmérgezés (szepszis), tüdőgyulladás, övsömör, nátha, hörgőgyulladás, gombás fertőzések, ismeretlen eredetű fertőzések, melléküreg-gyulladás, hepatitisz B,
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység), az összes vérsejt számának csökkenése,
- allergiás reakció (túlérzékenység),
- magas vércukorszint, testtömegcsökkenés, duzzanat az arcon és a testen, emelkedett „LDH” enzimszint a vérben, alacsony kalciumszint a vérben,
- szokatlan érzések a bőrön, mint pl. zsibbadás, bizsergés, szúrkáló, égő érzés, borzongás érzés a bőrön, tapintásérzés csökkenése,
- nyugtalanság, elalvási nehézség,
- az arc vagy a bőr egyéb területeinek kipirulása a vérerek kitágulása miatt,
- szédülés, szorongás,
- fokozott könnytermelés, könnycsatorna-eltérés, gyulladt szem (kötőhártya gyulladás),
- fülcsengés, fülfájás,
- szívbetegségek (szívroham, szívritmuszavar, kórosan szapora szívverés),
- magas vagy alacsony vérnyomás (alacsony vérnyomás különösen felállást követően),
- a légúti izmok fokozott összehúzódása, amely sípoló légzést okoz (hörgőszűkület), a tüdő, a torok és/vagy az orrmelléküregek gyulladása vagy irritációja, légszomj, orrfolyás,

- hányás, hasmenés, hasi fájdalom, a torok és a száj irritációja és/vagy kifeléelyesedése, nyelési nehézség, székrekedés, emésztési zavarok,
- táplálkozási zavarok, csökkent táplálkozás miatt fogyás,
- csalánkiütés, fokozott izzadás, éjszakai izzadás,
- izomrendellenességek – pl. feszes izmok, ízületi vagy izomfájdalom, hát- és nyakfájás,
- tumorfájdalom,
- általános rossz közérzet vagy nyugtalanság, fáradtság érzet, remegés, influenza tünetei,
- többszervi elégtelenség.

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- véralvadási zavarok, a vörösvértestek csökkent termelése és a vörösvértestek fokozott megsemmisítése (aplasztikus hemolitikus anémia), nyirokcsomó-duzzanat vagy -megnagyobbodás,
- rossz hangulat és a szokásos tevékenységek iránti érdektelenség vagy kedvetlenség, idegesség,
- az ízérzés zavara – pl. megváltozik az ételek íze,
- szívbetegség – pl. lassú szívverés, mellkasi fájdalom (angina),
- asztma, kevés oxigén jut el a szervekhez,
- haspuffadás.

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- egyes ellenanyagok (az ún. immunglobulinok - IgM) szintjének átmeneti emelkedése a vérben, a pusztuló ráksejtek lebomlása okozta kémiai eltérések a vérben,
- idegkárosodás a karokon és a lábakon, az arc bénulása,
- szívelégtelenség,
- a vérerek gyulladása, beleértve azokat is, amelyek bőrtüneteket okoznak,
- légzési elégtelenség,
- a bélfal károsodása (kilyukadása),
- a bőr súlyos felhólyagosodásával járó kórkép, amely életveszélyes is lehet,
- veseelégtelenség,
- súlyos látásvesztés (agyi károsodás tünete).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a fehérvérsejtek számának később bekövetkező csökkenése,
- a vérlemezék számának csökkenése közvetlenül az infúzió után, amely megszűnhet, de ritkán halálos kimenetelű is lehet,
- hallásvesztés, egyéb érzékek kiesése,
- az agyhártya és az agyvelő együttes fertőzése/gyulladása (enterovírusos meningoencephalitis).

A MabThera befolyásolhatja a kezelőorvosa által kért laboratóriumi vizsgálatok eredményét is.

Ha a MabThera-t más gyógyszerekkel kombinálva kapja, az észlelt mellékhatások közül néhányat a többi szer is okozhatja.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a MabThera-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a MabThera 1600 mg szubkután oldatos injekció

- A MabThera hatóanyaga a rituximab. Az injekciós üveg 1600 mg/13,4 ml rituximabot tartalmaz. Milliliterenként 120 mg rituximabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20), L-hisztidin, L-hisztidin hidroklorid-monohidrát, α,α -trehalóz-dihidrát, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz. Lásd 2. pont „A MabThera nátriumot tartalmaz”.

Milyen a MabThera 1600 mg szubkután oldatos injekció külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A MabThera felhasználásra kész, tiszta vagy opálos, színtelen vagy kissé sárga folyadék, szubkután felhasználásra készült oldatos injekcióként, butil gumidugóval, alumínium fedőlappal és kék műanyag lepattintható koronggal ellátott, színtelen injekciós üvegben kerül forgalomba.

1600 mg/13,4 ml rituximabot tartalmaz injekciós üvegenként. Egy doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

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

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 7 039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.