

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każdy ml zawiera 10 mg rytuksymabu.

Każda fiolka 10 ml zawiera 100 mg rytuksymabu.

MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każdy ml zawiera 10 mg rytuksymabu.

Każda fiolka 50 ml zawiera 500 mg rytuksymabu.

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka 10 ml zawiera 2,3 mmol (52,6 mg) sodu.

Każda fiolka 50 ml zawiera 11,5 mmol (263,2 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji.

Przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do białego płyn o pH 6,2 – 6,8 i osmolalności 324 – 396 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Chłoniaki nieziarnicze (ang. *Non-Hodgkin's lymphoma*, NHL)

Produkt leczniczy MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.

Produkt leczniczy MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Produkt leczniczy MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii.

Produkt leczniczy MabThera jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).

Produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych (w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat) z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), chłoniakiem Burkitta (ang. *Burkitt lymphoma*, BL)/białaczką typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B) (ang. *mature B-cell acute leukaemia*, BAL) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta (ang. *Burkitt-like lymphoma*, BLL).

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

Produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u dorosłych pacjentów z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem leczniczym MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem leczniczym MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.

Patrz punkt 5.1 w celu uzyskania dalszych informacji.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumour necrosis factor*, TNF).

Wykazano, że podawanie produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

Produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. *granulomatosis with polyangiitis*, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. *microscopic polyangiitis*, MPA).

Produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do poniżej 18 lat) z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA.

Pęcherzyca zwykła

Produkt leczniczy MabThera jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji (patrz punkt 4.4).

Premedykacja i leki profilaktyczne

Wszystkie wskazania

Przed każdym podaniem produktu leczniczego MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).

Chłoniaki nieziarnicze i przewlekła białaczka limfocytowa

W przypadku dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze lub przewlekłą białaczkę limfocytową, którzy nie otrzymują produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.

U pacjentów pediatrycznych chorych na chłoniaki nieziarnicze należy podać premedykację z paracetamolem i lekiem antyhistaminowym H1 (difenhydramina lub produkt równoważny) na 30 do 60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego MabThera. Ponadto należy podać prednizon zgodnie ze wskazaniami zawartymi w Tabeli 1.

U pacjentów z PBL zalecana jest profilaktyka polegająca na odpowiednim nawodnieniu i podawaniu urykostatyków na 48 godzin przed rozpoczęciem terapii, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza. Pacjenci z PBL, u których liczba limfocytów wynosi $> 25 \times 10^9/L$ powinni otrzymać dożylnie 100 mg prednizonu/prednizolonu tuż przed wykonaniem infuzji produktu leczniczego MabThera, aby zmniejszyć szybkość rozwoju i nasilenie ostrych reakcji związanych z infuzją i (lub) zespołu uwalniania cytokin.

Reumatoidalne zapalenie stawów, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) oraz pęcherzyca zwykła

W przypadku chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, GPA lub MPA lub pęcherzycę zwykłą, na 30 minut przed każdym wlewem produktu leczniczego MabThera należy podać dożylnie 100 mg metyloprednizolonu w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew.

W przypadku dorosłych chorych na GPA lub MPA przez 1–3 dni przed pierwszym wlewem produktu leczniczego MabThera zalecane jest dożylnie podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę (ostatnią dawkę metyloprednizolonu można podać w dniu wykonania pierwszego wlewu produktu leczniczego MabThera). Następnie w czasie i po 4-tygodniowym leczeniu indukcyjnym produktem leczniczym MabThera powinno się doustnie podawać prednizon w dawce 1 mg/kg/dobę (nie należy przekraczać dawki 80 mg/dobę, a dawkę należy stopniowo zmniejszać tak szybko, jak to możliwe w zależności od stanu klinicznego pacjenta).

W przypadku pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z GPA lub MPA i dorosłych pacjentów z PV zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwko pneumocystozie (ang. *pneumocystis jirovecii* pneumonia, PJP) podczas stosowania produktu leczniczego MabThera i po jego zakończeniu, odpowiednio, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi praktyki klinicznej.

U dzieci i młodzieży z GPA lub MPA przed pierwszą infuzją dożylną produktu leczniczego MabThera należy dożylnie podać metyloprednizolon w trzech dawkach dobowych wynoszących 30 mg/kg mc./dobę (nie należy stosować dawki większej niż 1 g/dobę) w celu leczenia ciężkich objawów zapalenia naczyń. Przed pierwszą infuzją produktu leczniczego MabThera można dożylnie podać maksymalnie trzy dodatkowe dożylnie dawki dobowe metyloprednizolonu wynoszące 30 mg/kg mc./dobę.

Po zakończeniu dożylnego podawania metyloprednizolonu pacjenci z grupy dzieci i młodzieży powinni doustnie otrzymywać prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dobę (nie należy stosować dawki większej niż 60 mg/dobę), a następnie należy zmniejszyć tę dawkę tak szybko, jak to możliwe z uwzględnieniem potrzeb klinicznych (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zalecanej pacjentowi postaci (dożylniej lub podskórnej).

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia

Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu leczniczego MabThera. W przypadku, gdy produkt leczniczy MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy zmniejszać dawki chemioterapeutyków zgodnie z przyjętymi standardami.

Chłoniaki nieziarnicze

Nieziarnicze chłoniaki grudkowe

Terapia skojarzona

Zalecana dawka produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli.

Produkt leczniczy MabThera powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem chemioterapii, w stosownych przypadkach.

Leczenie podtrzymujące

- Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe

Zalecana dawka produktu leczniczego MabThera w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (w sumie 12 infuzji).

- Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie

Zalecana dawka produktu leczniczego MabThera w leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (w sumie 8 infuzji).

Monoterapia

- Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie

Zalecana dawka produktu leczniczego MabThera w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylniej raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.

W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki nieziarnicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem leczniczym MabThera w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylniej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie (patrz punkt 5.1).

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B u dorosłych

Produkt leczniczy MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego

jednym ze składników schematu CHOP. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Zalecana dawka produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych lub u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji produktu leczniczego MabThera.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Pacjenci leczeni produktem leczniczym MabThera muszą otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta w przypadku przeprowadzania każdej infuzji

Cykl leczenia produktem leczniczym MabThera składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg. Zalecana dawka leku wynosi 1000 mg drogą infuzji dożylną, po czym po dwóch tygodniach podaje się drugą infuzję dożylną w dawce 1000 mg.

Decyzja o podaniu kolejnego cyklu powinna być podjęta 24 tygodnie po podaniu poprzedniego cyklu. Wówczas kolejny cykl leczenia powinien być podany, jeżeli aktywność choroby utrzymuje się, w przeciwnym razie należy opóźnić kolejny cykl leczenia do powrotu aktywności choroby.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna jest zwykle osiągana w ciągu 16-24 tygodni pierwszego cyklu leczenia. Kontynuacja leczenia powinna być starannie rozważona u pacjentów, którzy nie wykazują korzyści z leczenia w ciągu tego czasu.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)

Pacjenci leczeni produktem leczniczym MabThera muszą otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta w przypadku przeprowadzania każdego wlewu.

Indukcja remisji u pacjentów dorosłych

Zalecana dawka produktu leczniczego MabThera stosowana do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z GPA i MPA wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała. Należy ją podawać za pomocą wlewu dożylnego raz w tygodniu przez 4 tygodnie (w sumie 4 wlewy).

Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych

Po indukcji remisji w wyniku stosowania produktu leczniczego MabThera leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z GPA i MPA należy rozpoczynać nie wcześniej niż 16 tygodni po podaniu ostatniego wlewu produktu leczniczego MabThera.

Po indukcji remisji w wyniku stosowania innych standardowych leków immunosupresyjnych, leczenie podtrzymujące produktem leczniczym MabThera należy rozpoczynać podczas 4-tygodniowego okresu następującego po remisji choroby.

Produkt leczniczy MabThera należy podawać w dwóch wlewach dożylnych po 500 mg w odstępie dwóch tygodni, po których podaje się wlew dożylny 500 mg co 6 miesięcy. Pacjenci powinni otrzymywać produkt leczniczy MabThera przez co najmniej 24 miesiące po osiągnięciu remisji (brak klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych). W przypadku pacjentów mogących podlegać większemu ryzyku nawrotu, lekarze powinni rozważyć dłuższy, trwający do 5 lat, czas leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera.

Pęcherzyca zwykła

Pacjenci leczeni produktem leczniczym MabThera muszą otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta przy każdym wlewie.

Zalecana dawka produktu leczniczego MabThera stosowana w leczeniu pęcherzycy zwykłej wynosi 1000 mg we wlewie dożylnym, po której dwa tygodnie później podaje się drugą dawkę wynoszącą 1000 mg we wlewie dożylnym w skojarzeniu z glikokortykoidami w malejących dawkach.

Leczenie podtrzymujące

Podtrzymujące dożylne wlewy dawki 500 mg należy podawać w miesiącach 12. i 18., a następnie co 6 miesięcy jeśli potrzeba, na podstawie oceny klinicznej.

Leczenie nawrotu

W przypadku nawrotu pacjenci mogą otrzymać dawkę 1000 mg podawaną dożylnie. Lekarz powinien również rozważyć wznowienie podawania glikokortykoidu lub zwiększenie dawki glikokortykoidu stosowanej przez pacjenta, na podstawie oceny klinicznej.

Kolejne infuzje mogą być podawane nie wcześniej niż 16 tygodni po ostatnim wlewie.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Chłoniaki nieziarnicze

U pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat z wcześniej nieleczonymi zaawansowanymi chłoniakami DLBCL/BL/BAL/BLL z dodatnim antygenem CD20 produkt leczniczy MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią układową według protokołu Lymphome Malin B (LMB) (patrz tabela 1 i 2). Zalecana dawka produktu leczniczego MabThera wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana we wlewie dożylnym. Dostosowanie dawki produktu leczniczego MabThera inne niż na podstawie powierzchni ciała nie jest konieczne.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego MabThera u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż wcześniej nielezione zaawansowane chłoniaki DLBCL/BL/BAL/BLL. Dostępna jest ograniczona ilość danych u pacjentów w wieku poniżej 3 roku życia. Patrz punkt 5.1 w celu uzyskania dalszych informacji.

Produktu leczniczego MabThera nie należy podawać pacjentom pediatrycznym w wieku od urodzenia do 6 miesięcy z chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 (patrz punkt 5.1).

Tabela 1 Dawkowanie produktu leczniczego MabThera u pacjentów pediatrycznych z chłoniakami nieziarniczymi

Cykl	Dzień leczenia	Informacje o podaniu
Faza wstępna (COP)	Nie podaje się produktu leczniczego MabThera	-
Kurs indukcyjny 1 (COPDAM1)	Dzień -2 (odpowiada 6. dniowi fazy wstępnej) 1. wlew produktu leczniczego MabThera	Podczas pierwszego kursu indukcyjnego w ramach kursu chemioterapii podawany jest prednizon, który należy podać pacjentowi przed podaniem produktu leczniczego MabThera.
	Dzień 1 2. wlew produktu leczniczego MabThera	Produkt leczniczy MabThera zostanie podany po 48 godzinach od pierwszego wlewu produktu leczniczego MabThera.
Kurs indukcyjny 2 (COPDAM2)	Dzień -2 3. wlew produktu leczniczego MabThera	Podczas drugiego kursu indukcyjnego po podaniu produktu leczniczego MabThera nie podaje się prednizonu.
	Dzień 1 4. wlew produktu leczniczego MabThera	Produkt leczniczy MabThera zostanie podany po 48 godzinach od trzeciego wlewu produktu leczniczego MabThera.
Kurs konsolidacyjny 1 (CYM/CYVE)	Dzień 1 5. wlew produktu leczniczego MabThera	Po podaniu produktu leczniczego MabThera nie podaje się prednizonu.
Kurs konsolidacyjny 2 (CYM/CYVE)	Dzień 1 6. wlew produktu leczniczego MabThera	Po podaniu produktu leczniczego MabThera nie podaje się prednizonu.
Kurs podtrzymujący 1 (M1)	Dni 25 do 28 kursu konsolidacyjnego 2 (CYVE) Nie podaje się produktu leczniczego MabThera	Rozpoczyna się, gdy morfologia krwi obwodowej ulegnie poprawie po kursie konsolidacyjnym 2 (CYVE) i osiągnie bezwzględną liczbę neutrofilii (ANC) > 1,0 x 10 ⁹ /l oraz płytek > 100 x 10 ⁹ /l
Kurs podtrzymujący 2 (M2)	Dzień 28 kursu podtrzymującego 1 (M1) Nie podaje się produktu leczniczego MabThera	-
ANC = bezwzględna liczba neutrofilii; COP = cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; COPDAM = cyklofosfamid, (winkrystyna, prednizon, doksorubicyna, metotreksat; CYM = cytarabina (Aracytine, Ara-C), metotreksat; CYVE = cytarabina (Aracytine, Ara-C), Veposide (VP16);		

Tabela 2 Plan leczenia pacjentów pediatrycznych z chłoniakami nieziarniczymi: produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z chemioterapią

Plan leczenia	Stadium choroby	Informacje o podaniu
Grupa B	Stadium III z wysokim poziomem LDH (> N x 2), Stadium IV bez zajęcia OUN	Faza wstępna, a następnie 4 kursy: 2 kursy indukcyjne (COPADM) przy HDMTX 3 g/m ² i 2 kursy konsolidacyjne (CYM)
Grupa C	Grupa C1: B-AL bez zajęcia OUN, Stadium IV i B-AL z zajęciem OUN i bez zajęcia PMR	Faza wstępna, a następnie 6 kursów: 2 kursy indukcyjne (COPADM) przy HDMTX 8 g/m ² , 2 kursy konsolidacyjne (CYVE) oraz 2 kursy podtrzymujące (M1 i M2)
	Grupa C3: B-AL z zajęciem PMR, Stadium IV z zajęciem PMR	
Kolejne kursy leczenia powinny być podawane, gdy tylko poprawa morfologii krwi oraz stan pacjenta na to pozwalają, z wyjątkiem kursów podtrzymujących podawanych w odstępach 28-dniowych		
BAL = białaczka typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B); PMR = płyn mózgowo-rdzeniowy; OUN = ośrodkowy układ nerwowy; HDMTX = duże dawki metotreksatu; LDH = dehydrogenaza mleczanowa		

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)

Indukcja remisji

Zalecana dawka produktu leczniczego MabThera do indukcji remisji w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką, aktywną GPA lub MPA wynosi 375 mg/m² pc. w infuzji dożylniej raz na tydzień przez 4 tygodnie.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego MabThera u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż ciężka, aktywna GPA lub MPA.

Produktu leczniczego MabThera nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat z ciężką, aktywną GPA lub MPA, ponieważ istnieje możliwość wystąpienia nieodpowiedniej reakcji immunologicznej na szczepienia ochronne przeciwko częstym chorobom wieku dziecięcego, którym można zapobiegać podając szczepienia (np. odrze, śwince, różyczce i chorobie Heinego-Medina) (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Sposób podawania

Wszystkie wskazania

Przygotowany roztwór produktu leczniczego MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.

Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin (patrz punkt 4.4). U pacjentów, u których wystąpią poważne reakcje, przede wszystkim ciężka duszność,

skurcz oskrzeli lub hipoksja, wlew musi zostać natychmiast przerwany. Pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi należy następnie ocenić pod kątem wystąpienia zespołu lizy guza na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych oraz wykonać u nich rentgen klatki piersiowej w celu oceny nacieków płucnych. U wszystkich pacjentów wlew nie powinien być wznowiany przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych oraz zmian w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Po tym czasie wlew może zostać wstępnie wznowiony z szybkością nie większą niż połowa poprzednio zastosowanej. W razie wystąpienia takich samych działań niepożądanych po raz drugi należy poważnie rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego z przypadków.

Łagodne i umiarkowane działania niepożądane związane z wlewem (IRR) (punkt 4.8) zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie szybkości wlewu. Szybkość wlewu może zostać zwiększona po zmniejszeniu się nasilenia objawów.

Dorośli pacjenci z chłoniakami nieziarniczymi, przewlekłą białaczką limfocytową, reumatoidalnym zapaleniem stawów, pęcherzycą zwykłą, dorośli pacjenci oraz dzieci i młodzież z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA)

Pierwsze podanie

Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz.

Kolejne podania

Kolejne dawki produktu leczniczego MabThera można podawać z szybkością początkową wlewu dożylnego 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/godz.

Chłoniaki nieziarnicze - pacjenci z grupy dzieci i młodzieży

Pierwsze podanie

Zalecaną prędkością początkową wlewu jest 0,5 mg/kg/godz. (maksymalnie 50 mg/godz.); można ją zwiększać o 0,5 mg/kg/godz. co 30 minut, jeżeli u pacjenta nie wystąpią reakcje nadwrażliwości ani reakcje na wlew, do maksymalnej prędkości 400 mg/godz.

Kolejne podania

Kolejne dawki produktu leczniczego MabThera można podawać z prędkością początkową wlewu dożylnego 1 mg/kg/godz. (maksymalnie 50 mg/godz.) i zwiększać o 1 mg/kg/godz. co kolejne 30 min do prędkości maksymalnej 400 mg/godz.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Alternatywny schemat podawania, kolejnych wlewów

Jeżeli u pacjenta w czasie trwania pierwszego lub kolejnych wlewów produktu leczniczego MabThera w dawce 1000 mg, wcześniej stosowanych zgodnie ze standardowym schematem, nie obserwowano ciężkich zależnych od wlewu zdarzeń niepożądanych, to drugi i kolejne wlewy mogą być podawane z większą szybkością z użyciem roztworu leku o takim samym stężeniu jak we wcześniejszych wlewach (4 mg/ml w objętości 250 ml). Początkowa prędkość wlewu powinna wynosić 250 mg/ godzinę przez pierwsze 30 min, a następnie 600 mg/godzinę przez kolejne 90 minut. W przypadku dobrej tolerancji ten sposób podawania leku może być stosowany w kolejnych wlewach i cyklach leczenia.

Pacjenci, którzy mają klinicznie istotną chorobę układu sercowo-naczyniowego, włączając w to zaburzenia rytmu serca lub mieli ciężkie reakcje związane z wlewem rytuksymabu lub wcześniej stosowanego innego leku biologicznego nie powinni mieć podawanego leku we wlewie z większą szybkością.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

Ciężka niewydolność serca (klasy IV wg klasyfikacji New York Heart Association) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca wyłącznie podczas stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zierniniakowatości z zapaleniem naczyń, mikroskopowego zapalenia naczyń i pęcherzycy zwykłej (patrz punkt 4.4 dotyczący innych zaburzeń sercowo-naczyniowych).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

W przypadku każdej infuzji wszyscy pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, GPA, MPA lub pęcherzycą zwykłą leczeni produktem leczniczym MabThera powinni dostawać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta. Karta Ostrzegawcza zawiera ważną informację dotyczącą bezpieczeństwa dla pacjentów na temat zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i chorób autoimmunologicznych [w tym toczenia rumieniowatego układuowego (ang. *Systemic Lupus Erythematosus*, SLE) i zapalenia naczyń] i po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego MabThera w leczeniu NHL i PBL (gdzie większość pacjentów otrzymywała produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub jako część leczenia polegającego na przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego) były raportowane bardzo rzadkie przypadki PML zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną w warunkach klinicznych.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórny ocenę neurologiczną.

Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów, które mogą być niezauważone przez pacjenta (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiatryczne). Pacjentowi doradza się poinformowanie swoich partnerów lub opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sam sobie nie uświadamia.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy PML, konieczne jest trwałe przerwanie terapii produktem leczniczym MabThera. W następstwie odtworzenia sprawności układu odpornościowego u pacjentów z immunosupresją i PML następuje stabilizacja lub nawet poprawa stanu pacjenta. Nie wiadomo czy wczesne wykrycie objawów PML i wstrzymanie leczenia produktem leczniczym MabThera może prowadzić do podobnej stabilizacji lub też poprawy stanu pacjenta.

Zaburzenia ze strony serca

U pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera występowały objawy dławicy piersiowej, zaburzenia rytmu serca, takie jak trzepotanie lub migotanie przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego. Dlatego też chorych z chorobą serca w wywiadzie i (lub) przyjmujących chemioterapię o działaniu kardi toksycznym należy ściśle monitorować (patrz poniżej, punkt: Reakcje związane z infuzją).

Zakażenia

Jak wynika z wiedzy o mechanizmie działania produktu leczniczego MabThera oraz ważnej roli limfocytów B w utrzymaniu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej, u pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera występuje zwiększone ryzyko zakażeń (patrz punkt 5.1). Podczas leczenia produktem leczniczym MabThera mogą wystąpić poważne zakażenia, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Produktu leczniczego MabThera nie należy podawać pacjentom z czynnymi ciężkimi zakażeniami (np. gruźlica, sepsa, zakażenia oportunistyczne patrz punkt 4.3) lub ze znacznym obniżeniem odporności (np. osobom z bardzo niską liczbą limfocytów CD4 lub CD8). Lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając stosowanie produktu leczniczego MabThera u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami podstawowymi, które mogą sprzyjać występowaniu ciężkich zakażeń np. hypogammaglobulinemia (patrz punkt 4.8). Zaleca się określenie poziomu immunoglobulin przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym MabThera.

Pacjenci zgłaszający objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia po leczeniu produktem leczniczym MabThera powinni zostać bezzwłocznie poddani ocenie i odpowiedniemu leczeniu. Przed podaniem kolejnego cyklu leczenia pacjenci powinni być poddani ocenie potencjalnego ryzyka zakażenia.

Informacje dotyczące postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) znajdują się w punkcie dotyczącym PML powyżej.

Po zastosowaniu rytuksymabu stwierdzono przypadki enterowirusowego zapalenia opon i mózgu, w tym przypadki śmiertelne.

Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera, zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, w tym przypadki śmiertelne. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania dotyczącego pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie produktem leczniczym MabThera może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B.

U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym MabThera, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni produktem leczniczym MabThera. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i/lub HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia powinni zostać skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie powinni być monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Fałszywie ujemne wyniki badań serologicznych w diagnostyce zakażeń

Ze względu na ryzyko fałszywie ujemnych wyników badań serologicznych w diagnostyce zakażeń, należy rozważyć użycie alternatywnych narzędzi diagnostycznych w przypadku pacjentów zgłaszających się z objawami wskazującymi na występowanie rzadkiej choroby zakaźnej, np. wywołanej przez wirus Zachodniego Nilu lub neuroboreliozę.

Reakcje skórne

Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z produktem leczniczym MabThera, leczenie produktem leczniczym MabThera powinno być na stałe przerwane.

Chłoniaki nieziarnicze i przewlekła białaczka limfocytowa

Reakcje związane z wlewem/podawaniem leku

Stosowanie produktu leczniczego MabThera może wiązać się z występowaniem reakcji związanych z wlewem które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości.

Opis reakcji, w których skład wchodzi zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza oraz reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości znajdują się poniżej.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu dożylnego produktu leczniczego MabThera. Należały do nich zdarzenia płucne, a w niektórych przypadkach szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i inne objawy (patrz punkt 4.8).

Ciężki zespół uwalniania cytokin charakteryzuje się nasiloną dusznością, często z występującym jednocześnie skurczem oskrzeli i niedotlenieniem, z towarzyszącą gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza, takimi jak hiperurykemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i może być związany z ostrą niewydolnością oddechową i zgonem. Ostrej niewydolności oddechowej mogą towarzyszyć takie objawy jak śródmiąższowe nacieki płucne lub obrzęk, widoczne na zdjęciu RTG klatki piersiowej. Zespół ten najczęściej występuje podczas pierwszej lub dwóch pierwszych godzin od rozpoczęcia pierwszej infuzji. Pacjenci z niewydolnością oddechową w wywiadzie lub z naciekiem płuc spowodowanym przez nowotwór są szczególnie narażeni na powikłania i powinni być leczeni ze zwiększoną ostrożnością.

U pacjentów, u których wystąpił ciężki zespół uwalniania cytokin, należy natychmiast przerwać infuzję (patrz punkt 4.2) i wdrożyć intensywne leczenie objawowe. Jako, że po początkowej poprawie stanu klinicznego, może nastąpić pogorszenie, wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ścisłej obserwacji do czasu ustąpienia lub wykluczenia zespołu rozpadu guza i nacieku płucnego. W trakcie dalszego leczenia pacjentów, po całkowitym ustąpieniu cech i objawów, rzadko obserwowano ponowne wystąpienie zespołu uwalniania cytokin.

Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ($\geq 25 \times 10^9/l$) krążących komórek nowotworowych, tak jak pacjenci z CLL, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin, powinni być leczeni z zachowaniem szczególnej ostrożności. Pacjenci tacy powinni być ściśle obserwowani podczas podawania pierwszej infuzji dożylną. Należy rozważyć zmniejszenie szybkości podawania pierwszej infuzji leku u tych chorych lub podział dawki na dwa dni w pierwszym cyklu i w każdym kolejnym cyklu jeśli liczba limfocytów wciąż wynosi $>25 \times 10^9/l$.

Różnego rodzaju działania niepożądane związane z infuzją zaobserwowano u 77% pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera (w tym zespół uwalniania cytokin z towarzyszącym niedociśnieniem tętniczym i skurczem oskrzeli u 10% pacjentów), patrz punkt 4.8. Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu infuzji produktu leczniczego MabThera i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylniej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Opis ciężkich objawów zespołu uwalniania cytokin zamieszczono powyżej.

Po dożylnym podaniu produktów białkowych obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych lub innych reakcji nadwrażliwości. W przeciwieństwie do zespołu uwalniania cytokin, typowe reakcje nadwrażliwości występują zazwyczaj podczas pierwszych minut po rozpoczęciu infuzji. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania produktu leczniczego MabThera. Kliniczne objawy reakcji anafilaktycznej mogą wydawać się podobne do klinicznych objawów zespołu uwalniania cytokin (opisanego powyżej). Reakcje przypisywane nadwrażliwości były zgłaszane rzadziej, niż reakcje przypisywane uwalnianiu cytokin.

Pozostałe reakcje, zgłoszone w kilku przypadkach, obejmowały zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, obrzęk płuc oraz ostrą odwracalną małopłytkowość.

W związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia w trakcie podawania produktu leczniczego MabThera należy rozważyć odstawienie leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed wlewem produktu leczniczego MabThera.

Toksyczność hematologiczna

Pomimo, że produkt leczniczy MabThera stosowany w monoterapii nie wywiera działania supresyjnego na szpik kostny, należy zachować ostrożność w przypadku chorych, u których liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi $< 1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek wynosi $< 75 \times 10^9/l$, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u takich pacjentów. Produkt leczniczy MabThera stosowano u 21 chorych po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u chorych z przypuszczalną zmniejszoną czynnością szpiku kostnego i nie obserwowano objawów toksycznego uszkodzenia ze strony szpiku kostnego.

Podczas terapii produktem leczniczym MabThera należy regularnie kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofili i płytek krwi.

Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa uodparniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem leczniczym MabThera u pacjentów z NHL oraz PBL i szczepionki zawierające żywe wirusy nie są zalecane. Pacjenci leczeni produktem leczniczym MabThera mogą otrzymywać szczepionki zabite, jednakże odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W nierandomizowanym badaniu dorośli pacjenci z chłoniakiem nieziarniczym niskiego stopnia w fazie wznowy, którzy otrzymywali produkt leczniczy MabThera w monoterapii w porównaniu z grupą zdrowych, nieleczonych osób wykazywali niższy stopień odpowiedzi na szczepienia przypominające z antygenem tężca (16% w porównaniu do 81%) i neoantygenem hemocyjaniny (ang. *Keyhole Limpet Haemocyanin*, KLH) (4% w porównaniu do 76% biorąc pod uwagę >2 -krotny wzrost miana przeciwciał). Biorąc pod uwagę podobieństwa między NHL i PBL, otrzymanie podobnych rezultatów spodziewane jest również u pacjentów z PBL. Nie było to jednak przedmiotem badań.

Średnie miano przeciwciał w odniesieniu do zestawu antygenów (paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy) utrzymywało się na tym samym poziomie co przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej przez 6 miesięcy po leczeniu produktem leczniczym MabThera.

Dzieci i młodzież

Dostępna jest ograniczona ilość danych u pacjentów w wieku poniżej 3 roku życia. Patrz punkt 5.1 w celu uzyskania dalszych informacji.

Reumatoidalne zapalenie stawów, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA), mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) oraz pęcherzyca zwykła

Populacja pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nieleczonej uprzednio metotreksatem
Stosowanie produktu leczniczego MabThera nie jest zalecane u pacjentów nieleczonych uprzednio metotreksatem, ze względu na brak korzystnego stosunku ryzyka i korzyści takiego postępowania.

Reakcje związane z infuzją

Leczenie produktem leczniczym MabThera wiąże się z występowaniem reakcji związanych z infuzją, które mogą się wiązać z uwalnianiem cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów większość zgłaszanych w trakcie badań klinicznych zdarzeń związanych z wlewem miało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęstszymi objawami były reakcje alergiczne takie jak: ból głowy, świąd, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, zaczerwienie, pokrzywka, nadciśnienie, gorączka. Na ogół odsetek pacjentów, u których występowały reakcje związane z wlewem był wyższy po pierwszym wlewie każdego cyklu w stosunku do drugiego wlewu. Częstość reakcji związanych z wlewem zmniejszała się w kolejnych cyklach leczenia (patrz punkt 4.8). Zgłaszane reakcje zwykle ustępowały po zmniejszeniu szybkości lub przerwaniu infuzji produktu leczniczego MabThera i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz, czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylniej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Należy ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały działania niepożądane krążeniowo-płucne. W zależności od nasilenia reakcji na wlew i koniecznych interwencji, należy czasowo lub na stałe przerwać podawanie produktu leczniczego MabThera. W większości przypadków po całkowitym ustąpieniu objawów infuzję można zastosować ponownie z szybkością zmniejszoną o 50% (np. z 100 mg/godz. do 50 mg/godz.).

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania produktu leczniczego MabThera.

Nie są dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością serca (klasy III wg NYHA) lub ciężką, niekontrolowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. U chorych leczonych produktem leczniczym MabThera z wcześniej bezobjawową chorobą niedokrwienną serca dochodziło do występowania jej objawów jak również migotania i trzepotania przedsionków. Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym MabThera u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie oraz pacjentów, u których wcześniej występowały działania niepożądane krążeniowo-płucne, należy rozważyć ryzyko wystąpienia powikłań krążeniowych związanych z reakcjami wynikającymi z infuzji. W trakcie podawania leku tych chorych należy poddawać dokładnej kontroli. Ponieważ w trakcie infuzji produktu leczniczego MabThera może występować niedociśnienie, należy rozważyć możliwość przerwania stosowania leków obniżających ciśnienie krwi na 12 godzin przed infuzją produktu leczniczego MabThera.

Reakcje związane z wlewem u pacjentów z GPA, MPA i pęcherzycą zwykłą były spójne z reakcjami obserwowanymi u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu (patrz punkt 4.8).

Późna neutropenia

Przed każdym cyklem podawania produktu leczniczego MabThera i regularnie do 6 miesięcy po zakończeniu terapii, jak również w przypadku pojawienia się oznak lub objawów zakażenia, należy oznaczać poziom neutrofili we krwi (patrz punkt 4.8).

Immunizacja

Lekarze powinni sprawdzić, jakie szczepienia są konieczne u osób, u których rozważa się zastosowanie produktu leczniczego MabThera, a pacjenci powinni mieć wykonane wszystkie szczepienia zalecane w kalendarzu szczepień, postępując zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień. Szczepienia powinny być wykonane co najmniej 4 tygodnie przed pierwszym podaniem produktu leczniczego MabThera.

Nie badano bezpieczeństwa uodporniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem leczniczym MabThera. Dlatego też szczepionki z żywymi wirusami nie są zalecane podczas terapii produktem leczniczym MabThera lub u pacjentów z obniżoną liczbą limfocytów B.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym MabThera mogą otrzymywać szczepionki zabite, jednakże odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W randomizowanym badaniu, pacjenci z RZS leczeni produktem leczniczym MabThera i metotreksatem uzyskali porównywalną odpowiedź na szczepienia przypominające z antygenem tężca (39% w porównaniu do 42%), obniżoną odpowiedź na polisacharydową szczepionkę pneumokokową (43% w porównaniu do 82% w odniesieniu do przynajmniej 2 serotypów przeciwciał pneumokokowych) i neoantygenem hemocyjaniny (ang. *Keyhole Limpet Haemocyanin*, KLH) (47% w porównaniu do 93%), otrzymywany 6 miesięcy po zakończeniu terapii produktem leczniczym MabThera w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko metotreksat. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania zabitych szczepionek podczas terapii produktem leczniczym MabThera, powinny być one podane w czasie do 4 tygodni przed podaniem kolejnej dawki produktu leczniczego MabThera.

Ogólnie na podstawie doświadczeń z terapią produktem leczniczym MabThera stosowaną przez ponad rok u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, stosunek pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał przeciw antygenom paciorkowca zapalenia płuc, grypy, świnki, różyczki, ospy i anatoksyny tężca był podobny do obserwowanego wyjściowo.

Współistniejące/sekwencyjne użycie innych DMARDs u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego MabThera i innych terapii przeciwreumatycznych nie rekomendowanych do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, nie jest zalecane.

Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych służące do oceny bezpieczeństwa sekwencyjnego używania innych DMARDs (w tym inhibitory TNF i inne leki biologiczne) po leczeniu produktem leczniczym MabThera (patrz punkt 4.5). Dostępne dane wskazują że częstość występowania klinicznie istotnych infekcji jest taka sama jak u pacjentów wcześniej leczonych produktem leczniczym MabThera. Jednak pacjenci u których po leczeniu produktem leczniczym MabThera stosowane są leki biologiczne i (lub) DMARDs powinni być obserwowani w kierunku objawów infekcji.

Nowotwory złośliwe

Leki immunomodulujące mogą nasilać ryzyko występowania nowotworów złośliwych. Jednakże z dostępnych danych nie wynika zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych po zastosowaniu rytuksymabu we wskazaniach autoimmunologicznych poza tym, które wynika z podstawowej choroby autoimmunologicznej.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 2,3 mmol (lub 52,6 mg) sodu w fiolce 10 ml oraz 11,5 mmol (lub 263,2 mg) sodu w fiolce 50 ml, co stanowi 2,6% (dla fiolki 10 ml) i 13,2% (dla fiolki 50 ml) zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Ten produkt leczniczy zawiera 7,0 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 10 ml, co odpowiada 0,7 mg/ml i 35,0 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 50 ml, co odpowiada 0,7 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące interakcji produktu leczniczego MabThera z innymi lekami.

U chorych na PBL równoczesne stosowanie produktu leczniczego MabThera nie wpływa na parametry farmakokinetyczne fludarabiny ani cyklofosfamidu. Ponadto nie ma zauważalnego wpływu fludarabiny ani cyklofosfamidu na parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego MabThera.

U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów równoczesne podawanie metotreksatu nie wpływało na parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego MabThera.

U pacjentów, u których obecne są ludzkie przeciwciała przeciwko przeciwciałom mysim (HAMA) lub przeciwciała przeciwciała (ADA), po podaniu innych przeciwciał monoklonalnych w celach diagnostycznych lub leczniczych mogą wystąpić reakcje alergiczne lub nadwrażliwości.

W populacji chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów 283 pacjentów otrzymywało kolejne leczenie biologiczne DMARD po terapii produktem leczniczym MabThera. W grupie tych pacjentów częstość występowania klinicznie istotnych infekcji wynosiła 6,01 na 100 pacjento-lat, w porównaniu do częstości 4,97 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej biologiczne DMARD.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Ze względu na długie utrzymywanie się rytuksymabu w organizmie pacjentów z obniżoną liczbą limfocytów B, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia produktem leczniczym MabThera.

Ciąża

Wiadomo, że immunoglobuliny klasy IgG przenikają przez barierę łożyskową.

Nie oceniano w badaniach klinicznych liczby limfocytów B u ludzkich noworodków po stosowaniu produktu leczniczego MabThera u matek. Nie ma odpowiednich i dobrze kontrolowanych danych pochodzących z badań przeprowadzonych wśród ciężarnych, jednakże u niektórych noworodków matek poddanych działaniu produktu leczniczego MabThera podczas ciąży odnotowano przejściowe zmniejszenie liczby limfocytów B oraz limfocytopenię. Podobne objawy zaobserwowano w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3). Z tych powodów produkt leczniczy MabThera nie powinien być stosowany u kobiet ciężarnych z wyłączeniem przypadków, w których możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Ograniczone dane dotyczące wydalania rytuksymabu do mleka matki wskazują na bardzo małe stężenia rytuksymabu w mleku (względna dawka dla niemowląt mniejsza niż 0,4%). W nielicznych przypadkach obserwacji niemowląt karmionych piersią opisano prawidłowy wzrost i rozwój do wieku 2 lat. Jednakże, ponieważ dane te są ograniczone, a długoterminowy wpływ na niemowlęta karmione piersią pozostaje nieznany, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia rytuksymabem i optymalnie przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem.

Płodność

Badania na zwierzętach nie ujawniły szkodliwego wpływu rytuksymabu na narządy rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego MabThera na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn, chociaż profil aktywności farmakologicznej i opisywanych dotychczas działań niepożądanych wskazuje, że produkt leczniczy MabThera nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie dotyczące dorosłych pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera w leczeniu chłoniaków nieziarniczych i przewlekłej białaczki limfocytowej został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach porejestacyjnych typu PMS (ang. *Post-marketing surveillance*). U tych pacjentów w leczeniu stosowano produkt leczniczy MabThera albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią.

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1% po 8 dawkach produktu leczniczego MabThera.

Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych ciężkich działań niepożądanych zalicza się:

- działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), patrz punkt 4.4.
- infekcje, patrz punkt 4.4.
- zdarzenia sercowo-naczyniowe, patrz punkt 4.4.

Do innych odnotowanych ciężkich działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową (PML) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych dla produktu leczniczego MabThera w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w Tabeli 3. Występowanie zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości kolejność wymienionych działań niepożądanych podana jest zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”, patrz przypisy.

Tabela 3 Polekowe działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestacyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem leczniczym MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią.

MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Klasyfikacja układów i narządów						
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli	posocznica, +zapalenie płuc, +infekcje z gorączką, +półpasiec, +zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, +zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B ¹		poważne infekcje wirusowe ² , zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>	postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	enterowirusowe zapalenie opon i mózgu ^{2, 3}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia	niedokrwistość, +niedokrwistość płastyczna, +granulocytopenia	zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia		przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy ⁴	późna neutropenia ⁴
Zaburzenia układu immunologicznego	działania niepożądane związane z wlewem ⁵ , obrzęk naczyniowo-ruchowy	nadwrażliwość		anafilaksja	zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin ⁵ , choroba posurowicza,	związana z wlewem ostra odwracalna małopłytkowość ⁵
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia				

MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Klasyfikacja układów i narządów						
Zaburzenia psychiczne			depresja, nerwowość			
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój	zaburzenia smaku		neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzowego ⁶	neuropatia nerwów czaszkowych, utrata innych zmysłów ⁶
Zaburzenia oka		zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek			ciężka utrata widzenia ⁶	
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne, ból ucha				utrata słuchu ⁶
Zaburzenia serca		+zawał serca ^{5, 7} , arytmia, +migotanie przedsionków, tachykardia, +zaburzenia serca	+niewydolność lewokomorowa, +częstoskurcz nadkomorowy, +częstoskurcz komorowy, +dławica piersiowa, +niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia	ciężkie zaburzenia serca ^{5, 7}	niewydolność serca ^{5, 7}	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie			zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklastyczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		skurcz oskrzeli ⁵ , choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa	astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja	śródmiąższowa choroba płuc ⁸	niewydolność oddechowa ⁵	nacieki płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła	powiększenie obwodu brzucha		perforacja żołądka lub jelit ⁸	

MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Klasyfikacja układów i narządów						
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, ⁺ łysienie	pokrzywka, potliwość, poty nocne, ⁺ choroby skóry			poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka (zespół Lyella) ⁸	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek ⁵	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, ⁺ zmęczenie, ⁺ dreszcze, ⁺ niewydolność wielonarządowa ⁵	ból w miejscu wkłucia			
Badania diagnostyczne	obniżony poziom IgG					

W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniało działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych symbolem „+”, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane ($\geq$ stopnia 3 wg kryteriów toksyczności NCI). Odnotowano jedynie najwyższe częstości występowania obserwowane w badaniach

¹ w tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu R-FC w u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL

² patrz również poniżej, punkt „Zakażenia”

³ obserwowane po wprowadzeniu do obrotu

⁴ patrz również poniżej punkt „Hematologiczne działania niepożądane”

⁵ patrz również poniżej punkt „Działania niepożądane związane z wlewem”. Przypadki zakończone zgonem zgłaszane rzadko

⁶ objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii nerwów czaszkowych. Pojawiały się w różnym okresie, nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym MabThera

⁷ obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem

⁸ w tym przypadki zakończone zgonem

Niżej wymienione jednostki zostały odnotowane jako działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych, przy czym stwierdzono zbliżoną lub mniejszą częstość występowania w ramieniu terapeutycznym produktu leczniczego MabThera w porównaniu z ramionami kontrolnymi: toksyczność hematologiczna, zakażenia związane z neutropenią, zakażenia dróg moczowych, zaburzenia czucia, gorączka.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, najczęściej podczas

pierwszego wlewu i zazwyczaj w czasie od jednej do dwóch godzin od jego rozpoczęcia. Na objawy te składały się głównie gorączka, dreszcze oraz sztywność mięśniowa. Do innych objawów zaliczono zaczerwienienie twarzy, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wymioty, nudności, pokrzywkę/wysypkę, zmęczenie, ból głowy, podrażnienie gardła, nieżyt nosa, świąd, ból, tachykardię, nadciśnienie, spadek ciśnienia, duszność, dyspepsję, osłabienie i cechy zespołu lizy guza. Ciężkie działania niepożądane związane z wlewem (takie jak skurcz oskrzeli czy spadek ciśnienia) wystąpiły w do 12% przypadków.

Dodatkowymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w niektórych przypadkach były: zawał serca, migotanie przedsionków, obrzęk płuc i ostra odwracalna trombocytopenia. Pogorszenie dotyczące uprzednio istniejących chorób serca, takich jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność krążenia czy ciężkie zaburzenia ze strony serca (niewydolność serca, zawał serca, migotanie przedsionków), obrzęk płuc, niewydolność wielonarządowa, zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin, niewydolność nerek i niewydolność oddechowa rejestrowane były z mniejszą lub nieokreśloną częstością. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie po kolejnych infuzjach i wynosi <1% pacjentów w 8. cyklu leczenia produktem leczniczym MabThera (lub zawierającym produkt leczniczy MabThera).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Produkt leczniczy MabThera powoduje spadek liczby limfocytów B u około 70–80% pacjentów, przy czym obniżenie poziomu immunoglobulin w surowicy występuje u mniejszości pacjentów.

W badaniach randomizowanych odnotowano większą częstość występowania półpaśca oraz zakażeń miejscowych wywołanych przez drożdżaki w ramieniu zawierającym produkt leczniczy MabThera. Ciężkie zakażenia obserwowano u około 4% pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera w monoterapii. Większa częstość występowania wszystkich rodzajów zakażeń, w tym zakażeń stopnia 3. i 4., w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowana była podczas leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera w okresie do 2 lat. Nie stwierdzono skumulowanej toksyczności dotyczącej zakażeń w ciągu 2 lat leczenia. Ponadto podczas leczenia produktem leczniczym MabThera odnotowano również inne poważne zakażenia wirusowe, zarówno nowe, reaktywowane, jak i ich zaostrzenia, z których część zakończyła się zgonem. Większość pacjentów otrzymywała produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub jako część leczenia polegającego na przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Przykładami wyżej wymienionych ciężkich zakażeń wirusowych są zakażenia wywołane przez wirusy z grupy Herpes (wirus cytomegalii, wirus ospy wietrznej-półpaśca oraz wirus opryszczki), wirus JC (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML)), enterowirus (zapalenie opon i mózgu) oraz wirus zapalenia wątroby typu C (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych zgłaszano również przypadki zakończonej zgonem PML, które występowały po progresji choroby i ponownym leczeniu. Obserwowane były przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, które występowały najczęściej u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z cytotoksyczną chemioterapią. U chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL częstość zakażeń stopnia 3. i 4. wirusem zapalenia wątroby typu B (reaktywacje i pierwotne zakażenia) wynosiła 2% w grupie otrzymującej R-FC w porównaniu do 0% w grupie FC. Wśród pacjentów z istniejącym uprzednio mięsakiem Kaposiego poddanych działaniu produktu leczniczego MabThera obserwowano progresję nowotworu. Przypadki te wystąpiły u osób z niezatwierdzonymi wskazaniami, a większość pacjentów była HIV dodatnia.

Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego

W badaniach klinicznych, w których stosowano produkt leczniczy MabThera w monoterapii w okresie 4 tygodni, nieprawidłowości hematologiczne występowały u mniejszości pacjentów i były zazwyczaj łagodne i odwracalne. Ciężką neutropenię (stopnia 3. i 4.) odnotowano u 4,2%, niedokrwistość u 1,1%, a małopłytkowość u 1,7% pacjentów. Podczas leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera trwającego do 2 lat leukopenia (5% wobec 2%, stopień 3. i 4.) oraz neutropenia (10% wobec 4%, stopień 3. i 4.) odnotowywane były z większą częstością niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania małopłytkowości była mała (<1%, stopień 3. i 4.) i nie różniła się pomiędzy ramionami

terapeutycznymi. W czasie trwania leczenia w badaniach dotyczących produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z chemioterapią, leukopenia stopnia 3. i 4. (R-CHOP 88% wobec CHOP 79%, R-FC 23% wobec FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% wobec CVP 14%; R-CHOP 97% wobec CHOP 88%, R-FC 30% wobec FC 19% u wcześniej nieleczonych chorych z PBL), pancytopenia (R-FC 3% wobec FC 1% u wcześniej nieleczonych chorych z PBL) były zwykle raportowane częściej niż w przypadku stosowania samej chemioterapii. Większa częstość występowania neutropenii u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera oraz chemioterapię nie była jednak związana z częstszym występowaniem zakażeń i zarażeń pasożytniczych w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko chemioterapią. W badaniach u chorych na PBL wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wykazano, że u do 25% pacjentów leczonych schematem R-FC wystąpiła przedłużająca się neutropenia (definiowana, jako liczba neutrofilów utrzymująca się na poziomie poniżej $1 \times 10^9/L$ między 24 a 42 dniem po podaniu ostatniej dawki) lub neutropenia pojawiająca się z opóźnieniem (definiowana, jako liczba neutrofilów poniżej $1 \times 10^9/L$ później, niż 42 dni po podaniu ostatniej dawki u pacjentów u których wcześniej nie występowała przedłużająca się neutropenia lub którzy zostali wyleczeni przed 42 dniem) po zastosowanym leczeniu produktem leczniczym MabThera plus FC. Nie stwierdzono różnic w częstościach występowania niedokrwistości. Odnotowano kilka przypadków późnej neutropenii, występującej ponad 4 tygodnie od daty ostatniego wlewu produktu leczniczego MabThera. W badaniu dotyczącym leczenia pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, u pacjentów zaklasyfikowanych do stopnia C zaawansowania klinicznego wg Bineta, występowało więcej zdarzeń niepożądanych w ramieniu otrzymującym schemat chemioterapii R-FC w porównaniu do ramienia otrzymującego schemat FC (R-FC 83% wobec FC 71%). W badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL trombocytopenia 3. i 4. stopnia wystąpiła u 11% pacjentów w grupie R-FC w porównaniu do 9% pacjentów w grupie FC.

W badaniach dotyczących stosowania produktu leczniczego MabThera u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma obserwowano przemijające zwiększenie poziomu przeciwciał IgM w wyniku inicjacji leczenia, co można łączyć z nadmierną lepkością surowicy i związanymi z tym objawami. Przemijające zwiększenie poziomu IgM powracało zazwyczaj do wartości, co najmniej takich jak wyjściowe, w ciągu 4 miesięcy.

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego zaobserwowano u 18,8% pacjentów, przy czym najczęściej zgłaszanymi działaniami były spadek ciśnienia i nadciśnienie. Odnotowano przypadki arytmii stopnia 3. i 4. (w tym częstoskurcz nadkomorowy i komorowy) oraz dławicy piersiowej, występujących podczas wlewu. Podczas leczenia podtrzymującego, częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych stopnia 3. i 4. była porównywalna pomiędzy pacjentami leczonymi produktem leczniczym MabThera i grupą kontrolną. Zdarzenia ze strony serca zaliczane do poważnych działań niepożądanych (w tym migotanie przedsionków, zawał serca, niewydolność lewokomorowa oraz niedokrwienie mięśnia sercowego) odnotowano u 3% pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera, w porównaniu z <1% w grupie kontrolnej. W badaniach oceniających stosowanie produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania arytmii stopnia 3. i 4., głównie arytmii nadkomorowych takich jak częstoskurcz oraz trzepotanie/migotanie przedsionków, była wyższa w grupie otrzymującej R-CHOP (14 pacjentów, 6,9%) niż w grupie CHOP (3 pacjentów, 1,5%). Wszystkie przypadki arytmii wystąpiły w kontekście wlewu produktu leczniczego MabThera lub były związane z predysponującymi stanami, takimi jak gorączka, zakażenie i ostry zawał serca lub istniejącymi wcześniej chorobami układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami R-CHOP i CHOP dotyczących częstości występowania innych zdarzeń sercowych stopnia 3. i 4., w tym niewydolności serca, chorób mięśnia sercowego oraz objawów choroby wieńcowej. W badaniach w pierwszej linii terapii PBL, całkowita częstość występowania zaburzeń kardiologicznych 3. i 4. stopnia była niska zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4% R-FC, 3% FC) jak i w badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (4% R-FC, 4% FC).

Układ oddechowy

Zgłoszono przypadki śródmiąższowej choroby płuc, niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia układu nerwowego

W okresie terapii (faza leczenia indukcyjnego, podczas której podawano R-CHOP przez nie więcej niż 8 cykli), u czterech pacjentów (2%) otrzymujących R-CHOP (wszyscy z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego) w pierwszym cyklu leczenia wystąpiły epizody zatorowo-zakrzepowe dotyczące naczyń mózgowych. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w częstotliwości występowania innych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Dla porównania, u trzech pacjentów (1,5%) z grupy CHOP wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, pojawiające się w każdym z przypadków w okresie obserwacji. W badaniach w pierwszej linii terapii PBL, całkowita częstotliwość występowania zaburzeń układu nerwowego 3. i 4. stopnia była niska zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4% R-FC, 4% FC) jak i u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (3% R-FC, 3% FC).

Odnotowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) / zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS). Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały zaburzenia widzenia, ból głowy, napady padaczkowe i zmiany stanów świadomości, związane lub niezwiązane z nadciśnieniem tętniczym. Diagnoza PRES/RPLS wymaga potwierdzenia za pomocą neuroobrazowania. Odnotowane przypadki wystąpiły u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka PRES/RPLS, w tym ukrytymi chorobami, nadciśnieniem tętniczym, leczeniem immunosupresyjnym i (lub) chemioterapią.

Zaburzenia żołądka i jelit

W grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera w leczeniu chłoniaków nieziarniczych odnotowano perforację żołądka lub jelit, prowadzącą w niektórych przypadkach do zgonu. W większości z tych przypadków produkt leczniczy MabThera podawany był w skojarzeniu z chemioterapią.

Poziomy IgG

W badaniach klinicznych oceniających leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie produktem leczniczym MabThera, po wprowadzeniu leczenia średnie poziomy IgG utrzymywały się na poziomie niższym od dolnej granicy normy (DGN) (<7 g/l), zarówno w grupie kontrolnej, jak i grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera. W grupie kontrolnej średnie poziomy IgG zwiększały się następnie do poziomu przekraczającego DGN, natomiast w grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera utrzymywały się na stałym poziomie. Odsetek pacjentów ze stężeniem IgG poniżej DGN wynosił ok. 60% w grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera przez cały, dwuletni okres leczenia, podczas gdy w grupie kontrolnej zmniejszał się (36% po 2 latach).

Odnotowano małą ilość raportów spontanicznych oraz doniesień w piśmiennictwie dotyczących przypadków hipogammaglobulinemii u dzieci leczonych produktem leczniczym MabThera. Niektóre przypadki były ciężkie i wymagały leczenia substytucyjnego immunoglobulinami przez długi okres czasu. Następstwa długotrwałej deplekcji limfocytów B u dzieci są nieznane.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej nekrolizy naskórka oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Subpopulacje pacjentów - monoterapia produktem leczniczym MabThera

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Częstotliwość występowania któregośkolwiek z działań niepożądanych wszystkich stopni i tych w stopniu 3 i 4 była porównywalna u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych (poniżej 65 lat).

Pacjenci z dużą masą guza

U pacjentów z guzem o znacznej masie (bulky disease) obserwowano częstsze występowanie działań niepożądanych leku stopnia 3. i 4., niż u pacjentów z innymi postaciami choroby (25,6% wobec 15,4%). Częstotliwość występowania działań niepożądanych dowolnego stopnia była zbliżona w obu grupach.

Kolejne cykle monoterapii

Odsetek pacjentów zgłaszających wystąpienie dowolnych działań niepożądanych i działań niepożądanych 3 i 4 stopnia podczas kolejnych cykli leczenia produktem leczniczym MabThera w monoterapii był podobny.

Subpopulacje pacjentów - produkt leczniczy MabThera w terapii skojarzonej

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia w zakresie zaburzeń krwi i układu chłonnego była wyższa u pacjentów starszych niż u młodszych (poniżej 65 lat), u chorych na PBL wcześniej nieleczonych i u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

Doświadczenie dotyczące pacjentów pediatrycznych z DLBCL/BL/BAL/BLL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wśród pacjentów pediatrycznych (w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat) z wcześniej nieleczonym zaawansowanym DLBCL/BL/BAL/BLL z dodatnim antygenem CD20 przeprowadzono wieloośrodkowe otwarte badanie randomizowane dotyczące chemioterapii według protokołu Lymphome Malin B (LMB) z podawaniem produktu leczniczego MabThera lub bez.

Łącznie produkt leczniczy MabThera otrzymało 309 pacjentów pediatrycznych, którzy zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa. Pacjenci pediatryczni zrandomizowani do grupy otrzymującej chemioterapię według protokołu LMB i produkt leczniczy MabThera lub zakwalifikowani do części badania z jedną grupą otrzymywali produkt leczniczy MabThera w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała i łącznie podano im sześć wlewów dożylnych produktu leczniczego MabThera (dwa podczas każdego z dwóch kursów indukcyjnych i po jednym podczas każdego z dwóch kursów konsolidacyjnych według protokołu LMB).

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera wśród pacjentów pediatrycznych (w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat) z wcześniej nieleczonym zaawansowanym DLBCL/BL/BAL/BLL z dodatnim antygenem CD20 był zasadniczo spójny pod względem typu, charakterystyki i nasilenia ze znanym profilem bezpieczeństwa zaobserwowanym u dorosłych pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową. Dodanie produktu leczniczego MabThera do chemioterapii spowodowało zwiększenie ryzyka wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych włączając infekcje (w tym sepsę) w porównaniu do samej chemioterapii.

Doświadczenie dotyczące reumatoidalnego zapalenia stawów

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach po wprowadzeniu do obrotu typu PMS (ang. *Post-marketing surveillance*).

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) leczonych produktem leczniczym MabThera jest podsumowany w punkcie poniżej. W badaniach klinicznych więcej niż 3100 pacjentów otrzymało co najmniej 1 cykl leczenia i było obserwowanych w okresie od 6 miesięcy do ponad 5 lat. Prawie 2400 pacjentów otrzymało dwa lub więcej cykli leczenia. W tej grupie ponad 1000 pacjentów otrzymało 5 i więcej cykli leczenia produktem leczniczym MabThera. Dane dotyczące bezpieczeństwa zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu odpowiadają, oczekiwanemu na podstawie badań klinicznych, profilowi bezpieczeństwa leku (patrz punkt 4.4).

Pacjenci otrzymywali 2 x 1000 mg produktu leczniczego MabThera w odstępie 2 tygodni oraz metotreksat (10-25 mg/tydzień). Podanie wlewów dożylnych produktu leczniczego MabThera było

poprzedzone podaniem 100 mg metylprednizolonu (wlew iv.); pacjenci otrzymywali także doustne leczenie prednizonem przez 15 dni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 4. wymieniono działania niepożądane. Częstość występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości kolejność wymienionych działań niepożądanych podana jest zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”, patrz przypisy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu produktu leczniczego MabThera były reakcje związane z wlewem dożylnym. Częstość występowania w badaniach klinicznych ostrych reakcji związanych z wlewem wynosiła 23% w przypadku 1. wlewu i zmniejszała się w kolejnych wlewach leku. Ciężkie ostre reakcje związane z wlewem występowały niezbyt często (0,5% pacjentów) i były głównie obserwowane w czasie pierwszego cyklu. Oprócz działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z użyciem produktu leczniczego MabThera, w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłoszono postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (patrz punkt 4.4) oraz reakcję podobną do choroby posurowiczej.

Tabela 4 Działania niepożądane, zgłaszane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, występujące u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących produkt leczniczy MabThera

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego	zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, nieżyt żołądkowo-jelitowy, grzybica stóp			postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	ciężkie zakażenie wirusowe ¹ , enterowirusowe zapalenie opon i mózgu ²
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		neutropenia ³		późna neutropenia ⁴	reakcja podobna do choroby posurowiczej	
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje związane z wlewem dożylnym (nadciśnienie tętnicze, nudności, zaczerwienienie, gorączka, świąd pokrzywka, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie, katar, dreszcze, tachykardia, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień)		reakcje związane z wlewem dożylnym (obrzęk uogólniony, skurcz oskrzeli, sapanie, obrzęk krtani, obrzęk angioneurotyczny, uogólniony świąd, anafilaksja, reakcja rzekomoanafilaktyczna)			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipercholesterolemia				
Zaburzenia psychiczne		depresja, lęk				
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	parestezje, migrena, zawroty głowy, rwa kulszowa				
Zaburzenia serca				dławica piersiowa, migotanie przedsionków, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego	trzepotanie przedsionków	
Zaburzenia żołądka i jelit		niestrawność, biegunka, refluks żołądkowo-jelitowy, owrzodzenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu				

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie			toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona ⁷	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów / bóle mięśniowo-kostne, choroba zwyrodnieniowa stawów, zapalenie kaletki				
Badania diagnostyczne	zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM ⁶	zmniejszone stężenie immunoglobulin IgG ⁶				

¹ Patrz poniżej punkt Zakażenia

² Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu

³ Kategoria częstości wyprowadzona z danych laboratoryjnych, zgromadzonych w ramach rutynowych badań laboratoryjnych, prowadzonych w czasie prób klinicznych.

⁴ Kategoria częstości wyprowadzona z danych porejestacyjnych.

⁵ Reakcje występujące podczas wlewu lub w ciągu 24 godzin po jego zakończeniu. Patrz również część zatytułowaną „Reakcje związane z wlewem” poniżej. Reakcje związane z wlewem mogą być spowodowane nadwrażliwością i (lub) mechanizmem działania.

⁶ Dane te obejmują wyniki obserwacji zgromadzone w ramach rutynowych badań laboratoryjnych

⁷ W tym przypadki ze skutkiem śmiertelnym

Wielokrotne cykle leczenia

Wielokrotne cykle leczenia wykazują podobną charakterystykę działań niepożądanych, jak obserwowana po pierwszej ekspozycji na lek. Częstość wszystkich działań niepożądanych związanych z lekiem występujących po pierwszym wlewie produktu leczniczego MabThera była wyższa w okresie pierwszych 6 miesięcy i następnie się zmniejszała. Należały do nich reakcje związane z wlewem (najczęstsze w czasie pierwszego cyklu leczenia) zaostrzenia reumatoidalnego zapalenia stawów i infekcje, wszystkie częściej występujące w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją

Najczęstszymi w badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi związanymi z działaniem produktu leczniczego MabThera były reakcje związane z wlewem (patrz Tabela 4). W grupie 3189 pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera 1135 (36%) doświadczyło co najmniej 1 reakcji związanej z wlewem. A w tej grupie 733/3189 (23%) pacjentów doświadczyło reakcji związanych z wlewem w czasie trwania pierwszego wlewu pierwszego cyklu leczenia produktem leczniczym MabThera. Częstość objawów niepożądanych związanych z wlewem zmniejszała się w kolejnych cyklach leczenia. W badaniach klinicznych mniej niż 1% pacjentów (17/3189) miało ciężkie reakcje związane z wlewem. W trakcie badań klinicznych nie wystąpiły reakcje związane z wlewem stopnia 4. w skali CTC ani zgony związane z tymi reakcjami. Odsetek zdarzeń stopnia 3. w skali CTC oraz reakcji związanych z wlewem prowadzących do wykluczenia z udziału w badaniach zmniejszał się z każdym kursem i był rzadki, począwszy od cyklu 3. Premedykacja dożylnie podawanym glikokortykoidem znacząco zmniejszała częstość i nasilenie objawów niepożądanych związanych z wlewem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew zgłaszano w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo podawanych z większą szybkością wlewów produktu leczniczego MabThera u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego stopniem aktywności choroby, którzy w czasie trwania pierwszego wlewu i w czasie 24 godzin po tym wlewie nie mieli ciężkich zależnych od wlewu reakcji, jako kolejny otrzymywali 2-godzinny wlew produktu leczniczego MabThera. Pacjenci z RZS, którzy w wywiadzie mieli ciężkie

reakcje związane z wlewem leków biologicznych byli wykluczeni z badania. Częstość występowania, charakterystyka oraz stopień ciężkości reakcji związanych z wlewami były zgodne z wcześniejszymi obserwacjami. Nie obserwowano ciężkich reakcji związanych z wlewami.

Zakażenia

W sumie częstość występowania zakażeń zgłaszanych u pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera w badaniach klinicznych wynosiła 94 na 100 pacjento-lat. Zakażenia w przeważającej mierze były stopnia łagodnego i umiarkowanego i obejmowały w większości zakażenia górnych dróg oddechowych i układu moczowego. Częstość występowania zakażeń, które były ciężkie i wymagały dożylnego podawania antybiotyków wynosiła w przybliżeniu 4 na 100 pacjento-lat. Częstość występowania ciężkich zakażeń nie wykazywała istotnego wzrostu w przebiegu kolejnych cykli leczenia produktem leczniczym MabThera. Zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenia płuc) zgłaszane w ramach badań klinicznych występowały z podobną częstością zarówno w grupie pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera jak i w grupie kontrolnej.

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z RZS leczonych rytuksymabem zgłaszano ciężkie zakażenia wirusowe.

W związku ze stosowaniem produktu leczniczego MabThera w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych opisywano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii o skutku śmiertelnym. Dotyczy to reumatoidalnego zapalenia stawów oraz innych chorób autoimmunizacyjnych poza wskazaniem leku, w tym toczenia rumieniowatego układowego (SLE) i zapalenia naczyń.

U pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi otrzymujących produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z chemioterapią cytotoksyczną zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (patrz *Chłoniaki nieziarnicze*).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B była także bardzo rzadko odnotowywana u pacjentów z RZS otrzymujących produkt leczniczy Mabthera (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Częstość ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca u pacjentów leczonych produktem leczniczym Mabthera wynosiła 1,3 na 100 pacjento-lat. w porównaniu do częstości 1,3 na 100 pacjento-lat w grupie leczonej placebo. Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi dotyczącymi serca (wszystkie lub ciężkie) nie zwiększał się w kolejnych cyklach leczenia.

Układ nerwowy

Zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)/zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Do dolegliwości i objawów należały zaburzenia widzenia, bóle głowy, drgawki, zaburzenia psychiczne, z towarzyszącym lub nie nadciśnieniem tętniczym. Rozpoznanie PRES/RPLS musi być potwierdzone wynikami badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego. Zgłoszone przypadki dotyczyły pacjentów, u których występowały czynniki ryzyka PRES/RPLS, takie jak: choroba podstawowa, nadciśnienie tętnicze, leczenie immunosupresyjne i (lub) chemioterapia.

Neutropenia

Obserwowano przypadki neutropenii związanej z leczeniem produktem leczniczym MabThera, z których po pierwszym cyklu leczenia obserwowano występowanie zdarzeń w postaci neutropenii związanych ze stosowaniem produktu leczniczego MabThera, z których większość miała charakter przejściowy oraz łagodne lub umiarkowane nasilenie. Neutropenia może wystąpić kilka miesięcy po podaniu produktu leczniczego MabThera (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo u 0,94% (13/1 382) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera i u 0,27% (2/731) pacjentów otrzymujących placebo doszło do ciężkiej neutropenii.

W ramach badań porejestacyjnych zgłaszano rzadkie przypadki neutropenii, m.in. ciężkiej późnej neutropenii lub długotrwałej neutropenii, z których część wiązała się z prowadzącymi do zgonu zakażeniami.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U chorych na RZS leczonych produktem leczniczym MabThera obserwowano hipogammaglobulinemię (miano IgG lub IgM poniżej dolnej granicy normy). Po zmniejszeniu miana IgG lub IgM nie obserwowano zwiększenia występowania zakażeń ani ciężkich zakażeń (patrz punkt 4.4).

Odnotowano małą ilość raportów spontanicznych oraz doniesień w piśmiennictwie dotyczących przypadków hipogammaglobulinemii u dzieci leczonych produktem leczniczym MabThera. Niektóre przypadki były ciężkie i wymagały leczenia substytucyjnego immunoglobulinami przez długi okres czasu. Następstwa długotrwałej deplecji limfocytów B u dzieci są nieznane.

Doświadczenie dotyczące ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z GPA/MPA oparto na danych pochodzących od pacjentów będących uczestnikami 3 badań klinicznych oraz z badań prowadzonych po wprowadzeniu do obrotu.

Indukcja remisji u pacjentów dorosłych (Badanie GPA/MPA 1)

W Badaniu GPA/MPA 1, 99 dorosłych pacjentów poddano terapii produktem leczniczym MabThera (375 mg/m² raz w tygodniu przez 4 tygodnie) i glikokortykosteroidami w celu indukcji remisji GPA i MPA (patrz punkt 5.1).

Niepożądane działania leku (ADR) pochodzące z Badania GPA/MPA 1 wymienione w Tabeli 5 z częstością „często” i „bardzo często” stanowią wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z częstością $\geq 5\%$ w grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera i z częstością większą niż w grupie komparatora.

Działania niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”, patrz przypisy.

Tabela 5. Działania niepożądane występujące u $\geq 5\%$ dorosłych pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera w Badaniu GPA/MPA 1 (Rytuksymab n=99), i z większą częstością niż w przypadku komparatora, po upływie 6 miesięcy badania lub podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, półpasiec, zapalenie nosa i gardła	ciężkie zakażenie wirusowe ^{1, 2} , enterowirusowe zapalenie opon i mózgu ¹
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego		zespół uwalniania cytokin	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperkaliemia	
Zaburzenia psychiczne	bezsenność		
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, drżenia		
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie	zaczerwienienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, duszność, krwawienie z nosa	nieżyt nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	niestrawność, zaparcie	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	przykurcze mięśniowe, bóle stawów, bóle pleców	osłabienie mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kończyn	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne		obniżone stężenie hemoglobiny	
¹ Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu.			
² Patrz poniżej punkt Zakażenia.			

Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych (Badanie GPA/MPA 2)

W Badaniu GPA/MPA 2 łącznie 57 dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną GPA i MPA było leczonych produktem leczniczym MabThera w celu utrzymania remisji (patrz punkt 5.1).

Tabela 6 Działania niepożądane występujące u $\geq 5\%$ dorosłych pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera Badaniu GPA/MPA 2 (Rytuksymab n=57), oraz występujące z większą częstością niż w grupie otrzymującej komparator lub podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie oskrzeli	nieżyt nosa	ciężkie zakażenie wirusowe ^{1, 2} , enterowirusowe zapalenie opon i mózgu ¹
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, choroba grypopodobna, obrzęk obwodowy	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcje związane z wlewem ³		
¹ Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu. ² Patrz poniżej punkt Zakażenia. ³ Szczegółowe informacje dotyczące reakcji związanych z wlewem podano w punkcie z opisem wybranych działań niepożądanych.			

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania był spójny z dobrze ustalonym profilem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera w zatwierdzonych wskazaniach autoimmunologicznych, obejmujących GPA i MPA. Ogółem u 4% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia. Większość zdarzeń niepożądanych występujących w grupie leczonej produktem leczniczym MabThera miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. U żadnego pacjenta z grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera nie wystąpiły zdarzenia niepożądane zakończone zgonem.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami uznanymi za działania niepożądane (ADR) były reakcje związane z wlewem i zakażenia.

Długoterminowa obserwacja (Badanie GPA/MPA 3)

W długoterminowym badaniu obserwacyjnym dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, 97 pacjentów z GPA i MPA otrzymało leczenie produktem leczniczym MabThera (średnio 8 infuzji [zakres: 1-28]) przez okres do 4 lat, zgodnie ze standardową praktyką przyjętą przez lekarza prowadzącego i według uznania lekarza. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania był spójny z dobrze ustalonym profilem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera w RZS i GPA i MPA; nie zgłoszono nowych działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono otwarte, jednoramienne badanie kliniczne, z udziałem 25 pacjentów pediatrycznych z ciężką, aktywną GPA lub MPA. Cały okres badania trwał maksymalnie 4,5 roku i składał się z 6-miesięcznej fazy indukcji remisji wraz z minimum 18-miesięcznym okresem obserwacji. W fazie obserwacji produkt leczniczy MabThera był podawany według uznania badacza (17 z 25 pacjentów otrzymało dodatkowo leczenie produktem leczniczym MabThera). Dozwolone było jednoczesne leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi (patrz punkt 5.1).

Działania niepożądane zostały uznane za zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 10\%$. Obejmowały one: zakażenia (17 pacjentów [68%] w fazie indukcji remisji; 23 pacjentów [92%] w całym okresie badania), reakcje związane z wlewem (15 pacjentów [60%] w fazie indukcji remisji; 17 pacjentów [68%] w całym okresie badania) i nudności (4 pacjentów [16%] w fazie indukcji remisji; 5 pacjentów [20%] w całym okresie badania).

W całym okresie badania profil bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera był spójny z jego profilem bezpieczeństwa w fazie indukcji remisji.

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera u dzieci i młodzieży z GPA lub MPA był spójny pod względem typu, charakterystyki i nasilenia ze znanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych w zatwierdzonych wskazaniach autoimmunologicznych, w tym u dorosłych z GPA lub MPA.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z wlewem

W Badaniu GPA/MPA 1 (badanie indukcji remisji u dorosłych) reakcje związane z wlewem (ang. *infusion-related reactions*, IRR) definiowano jako dowolne zdarzenie niepożądane występujące w populacji, w której badano bezpieczeństwo w ciągu 24 godzin od wlewu i uważane przez badaczy za związane z wlewem. Spośród 99 pacjentów, którym podawano produkt leczniczy MabThera u 12 (12%) z nich wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z wlewem. Wszystkie reakcje związane z wlewem miały stopień 1. lub 2. w skali CTC. Do najczęstszych reakcji związanych z infuzją należały zespół uwolnienia cytokin, zaczerwienienie, podrażnienie gardła i drżenia. Produkt leczniczy MabThera był stosowany w skojarzeniu z podawanymi dożylnie glikokortykosteroidami, które mogą zmniejszać częstość i ciężkość tych zdarzeń.

W Badaniu GPA/MPA 2 (leczenie podtrzymujące u dorosłych) u 7/57 (12%) pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym MabThera wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z wlewem. Częstość występowania objawów IRR była największa podczas lub po pierwszym wlewie (9%) i zmniejszała się w kolejnych wlewach (<4%). Wszystkie objawy IRR miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, a większość z nich była zgłaszana jako zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów pediatrycznych z GPA lub MPA zgłaszane reakcje związane z wlewem były obserwowane głównie podczas pierwszej infuzji (8 pacjentów [32%]), a następnie zmniejszały się wraz z upływem czasu i liczbą infuzji produktu leczniczego MabThera (20% podczas drugiej infuzji, 12% podczas trzeciej infuzji i 8% podczas czwartej infuzji). Najczęstszymi objawami reakcji związanych z wlewem zgłaszanymi w fazie indukcji remisji były: ból głowy, wysypka, wodnisty wyciek z nosa i gorączka (po 8% na każdy objaw). Obserwowane objawy reakcji związanych z wlewem były podobne do objawów obserwowanych u dorosłych pacjentów z GPA lub MPA leczonych produktem leczniczym MabThera. Większość reakcji związanych z wlewem miała nasilenie stopnia 1. i stopnia 2., odnotowano dwie inne niż ciężkie reakcje związane z wlewem stopnia 3. i żadnych reakcji związanych z wlewem w 4. lub 5. stopniu nasilenia. U jednego pacjenta zgłoszono jedną ciężką reakcję związaną z wlewem stopnia 2. (uogólniony obrzęk, który ustąpił w wyniku leczenia) (patrz punkt 4.4).

Zakażenia

W Badaniu GPA/MPA 1 całkowita częstość występowania zakażeń wynosiła w przybliżeniu 237 na 100 pacjento-lat (95% CI 197-285) w pierwszorzędowym punkcie końcowym po 6 miesiącach. Zakażenia miały przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane i obejmowały głównie zakażenia górnych dróg oddechowych, półpasiec i zakażenia układu moczowego. Częstość ciężkich zakażeń wynosiła w przybliżeniu 25 na 100 pacjento-lat. Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera było zapalenie płuc, występujące z częstością 4%.

W Badaniu GPA/MPA 2, u 30/75 (53%) pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera wystąpiły zakażenia. Częstość występowania zakażeń o wszystkich stopniach nasilenia była podobna między grupami terapeutycznymi. Zakażenia miały nasilenie głównie łagodne do umiarkowanego. Do najczęstszych zakażeń w grupie leczonej produktem leczniczym MabThera należały zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie żołądka i jelit, zakażenia układu moczowego oraz półpasiec. Częstość występowania poważnych zakażeń była podobna w obu grupach (około 12%). Najczęściej zgłaszanym poważnym zakażeniem w grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera było zapalenie oskrzeli w stopniu łagodnym lub umiarkowanym.

W badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży z ciężką, aktywną GPA i MPA 91% zgłoszonych przypadków zakażeń nie miało ciężkiego stopnia, a 90% miało stopień nasilenia łagodny do umiarkowanego.

W badaniu klinicznym u pacjentów pediatrycznych z GPA i MPA większość zgłaszanych zakażeń stanowiły zakażenia inne niż ciężkie, głównie o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Najczęstszymi zakażeniami w całej fazie badania były: zakażenia górnych dróg oddechowych (48%), grypa (24%), zapalenie spojówek (20%), zapalenie nosogardzieli (20%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (16%), zapalenie zatok (16%), wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych (16%), zakażenie ucha (12%), zapalenie żołądka i jelit (12%), zapalenie gardła (12%), zakażenie układu moczowego (12%). Ciężkie zakażenia zgłoszono u 7 pacjentów (28%) i obejmowały one: grypę (2 pacjentów [8%]) i zakażenia dolnych dróg oddechowych (2 pacjentów [8%]) jako zdarzenia zgłaszane najczęściej.

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z GPA lub MPA leczonych rytuksymabem zgłaszano ciężkie zakażenia wirusowe.

Nowotwory złośliwe

W Badaniu GPA/MPA 1 częstość występowania nowotworów złośliwych u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera w badaniu klinicznym dotyczącym GPA i MPA wynosiła 2,00 na 100 pacjento-lat w dniu zakończenia badania przez wszystkich pacjentów (czyli dniu, w którym ostatni pacjent zakończył okres kontrolny). W oparciu o standaryzowane wskaźniki częstości można stwierdzić, że częstość występowania nowotworów złośliwych wydaje się być podobna do wcześniej zgłaszanej u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z występowaniem przeciwciał ANCA.

W badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie zgłaszano występowania nowotworów złośliwych w okresie obserwacji wynoszącym do 54 miesięcy.

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

W Badaniu GPA/MPA 1 zdarzenia dotyczące serca występowały z częstością ok. 273 na 100 pacjento-lat (95% CI 149-470) w pierwszorzędowym punkcie końcowym po 6 miesiącach. Częstość ciężkich zdarzeń związanych z sercem wynosiła 2,1 na 100 pacjento-lat (95% CI 3–15). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były częstoskurcz (4%) i migotanie przedsionków (3%) (patrz punkt 4.4).

Układ nerwowy

Zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)/zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Do dolegliwości i objawów należały zaburzenia widzenia, bóle głowy, drgawki, zaburzenia psychiczne, z towarzyszącym lub nie nadciśnieniem tętniczym. Rozpoznanie PRES/RPLS musi być potwierdzone wynikami badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego. Zgłoszone przypadki dotyczyły pacjentów, u których występowały czynniki ryzyka PRES/RPLS, takie jak: choroba podstawowa, nadciśnienie tętnicze, leczenie immunosupresyjne i (lub) chemioterapia.

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

Zgłoszono niewielką liczbę przypadków reaktywacji zakażenia wirusem wątroby typu B, w tym niektórych zakończonych zgonem, u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń otrzymujących produkt leczniczy MabThera po jego wprowadzeniu do obrotu.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z GPA i MPA otrzymujących produkt leczniczy MabThera obserwowano hipogammaglobulinemię (miano IgA, IgG lub IgM poniżej dolnej granicy normy).

W Badaniu GPA/MPA 1 po upływie 6 miesięcy w grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera odpowiednio u 27%, 58% i 51% pacjentów z prawidłowym mianem immunoglobulin na początku badania stwierdzono niskie miano IgA, IgG i IgM w porównaniu z 25%, 50% i 46% w grupie

otrzymującej cyklofosfamid. Odsetek wszystkich zakażeń i poważnych zakażeń nie zwiększył się po wystąpieniu niskiego miana IgA, IgG lub IgM.

W Badaniu GPA/MPA 2 nie obserwowano klinicznie znaczących różnic między dwiema grupami terapeutycznymi lub obniżenia całkowitego miana immunoglobulin, immunoglobuliny IgG, IgM lub IgA, przez cały czas trwania badania.

W badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży w całym okresie badania 3/25 (12%) pacjentów zgłosiło zdarzenie hipogammaglobulinemii, u 18 pacjentów (72%) występowało długotrwałe (definiowane jako miana IgG poniżej dolnej granicy normy utrzymujące się przez co najmniej 4 miesiące) zmniejszenie miana IgG (przy czym z tej liczby u 15 pacjentów występowały także długotrwałe niskie miana IgM). Trzech pacjentów otrzymało leczenie immunoglobulinami w postaci dożylną (IV-Ig). W oparciu o ograniczone dane nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących tego, czy długotrwałe obniżenie miana IgG i IgM prowadziło do wzrostu ryzyka ciężkich zakażeń u pacjentów pediatrycznych. Nie są znane skutki długotrwałej deplecji limfocytów B u pacjentów pediatrycznych.

Neutropenia

W Badaniu GPA/MPA 1 u 24% pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera (pojedynczy cykl) i 23% pacjentów w grupie otrzymującej cyklofosfamid doszło do rozwoju neutropenii stopnia 3. lub wyższego w skali CTC. Neutropenii nie wiązano z zaobserwowanym zwiększeniem częstości ciężkich zakażeń u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera.

W Badaniu GPA/MPA 2 częstość występowania neutropenii o dowolnym stopniu nasilenia wyniosła 0% u pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera w porównaniu z 5% u pacjentów leczonych azatiopryną.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Doświadczenie z pęcherzycą zwykłą

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera w pęcherzycy zwykłej oparto na danych pochodzących od pacjentów będących uczestnikami 2 badań klinicznych oraz z badań prowadzonych po wprowadzeniu do obrotu.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w Badaniu PV 1 (Badanie ML22196) i Badaniu PV 2 (Badanie WA29330)

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z krótkotrwałym stosowaniem glikokortykoidów w małych dawkach w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą był badany w randomizowanym, wielośrodkowym, otwartym badaniu III fazy z grupą kontrolną, z udziałem pacjentów z pęcherzycą zwykłą, do którego włączono 38 pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera (Badanie PV 1). Pacjenci losowo przydzieleni do grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera otrzymywali początkowo dawkę dożylną 1000 mg w dniu 1. badania i drugą dawkę dożylną 1000 mg w dniu 15. Dożylnie dawki podtrzymujące w wysokości 500 mg były podawane w miesiącach 12. i 18. Pacjenci mogli otrzymywać dożylnie 1000 mg w momencie nawrotu choroby (patrz punkt 5.1).

W Badaniu PV 2, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, podwójnie maskowanym, z aktywnym komparatorem, wielośrodkowym badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego MabThera w porównaniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) u pacjentów z PV o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wymagających doustnych kortykosteroidów, 67 pacjentów z PV otrzymywało leczenie produktem leczniczym MabThera (pierwszą inicjującą dawkę dożylną 1000 mg w dniu 1. badania i drugą dawkę dożylną 1000 mg w dniu 15. powtórzonych w tygodniu 24. i 26.) przez okres do 52 tygodni (patrz punkt 5.1).

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera w pęcherzycy zwykłej był spójny z ustalonym profilem bezpieczeństwa w innych zatwierdzonych wskazaniach autoimmunologicznych.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych w Badaniach PV 1 i 2 oraz badaniach prowadzonych po wprowadzeniu do obrotu

Działania niepożądane z Badań PV 1 i 2 występujące w kategoriach częstości „często” i „bardzo często” przedstawiono w Tabeli 7. W Badaniu PV 1 były to zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z częstością $\geq 5\%$ wśród pacjentów z pęcherzycą zwykłą leczonych produktem leczniczym MabThera, z bezwzględną różnicą w częstości występowania wynoszącą $\geq 2\%$ pomiędzy grupą leczoną produktem leczniczym MabThera a grupą otrzymującą prednizon w standardowych dawkach do miesiąca 24. Żaden z pacjentów nie został wycofany z badania z powodu działań niepożądanych w Badaniu PV 1. W Badaniu PV 2, były to zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera i ocenione jako powiązane.

Działania niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”, patrz przypisy.

Tabela 7 Działania niepożądane u pacjentów z pęcherzycą zwykłą leczonych produktem leczniczym MabThera, występujące w Badaniu PV 1 (do miesiąca 24.) oraz Badaniu PV 2 (do tygodnia 52.) lub podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu

MedDRA	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Klasyfikacja układów i narządów			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych	zakażenie wirusem opryszczki, półpasiec, opryszczka jamy ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie nosogardzieli, kandydoza jamy ustnej, zakażenie układu moczowego	ciężkie zakażenie wirusowe ^{1, 2} , enterowirusowe zapalenie opon i mózgu ¹
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		brodawczak skóry	
Zaburzenia psychiczne	przewlekłe zaburzenie depresyjne	depresja wielka, drażliwość	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy	
Zaburzenia serca		tachykardia	
Zaburzenia żołądka i jelit		ból w górnej części brzucha	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie	świąd, pokrzywka, zaburzenia skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśniowo-szkieletowy, ból stawów, ból pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		uczucie zmęczenia, osłabienie, gorączka	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcje związane z wlewem ³		

MedDRA	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Klasyfikacja układów i narządów ¹ Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu. ² Patrz poniżej punkt Zakażenia. ³ Reakcje związane z wlewem w Badaniu PV 1 obejmowały objawy zgłaszane na następnej wizycie wyznaczonej po każdym wlewie oraz działania niepożądane występujące w dniu lub jeden dzień po infuzji. Najczęstsze objawy reakcji związanych z wlewem/ preferowane określenia dla Badania PV 1 obejmowały bóle głowy, dreszcze, wysokie ciśnienie krwi, nudności, osłabienie i ból. Najczęstszymi objawami reakcji związanych z wlewem/ preferowane określenia dla Badania PV 2 były duszność, rumień, nadmierna potliwość, zaczerwienienie/ uderzenia gorąca, niedociśnienie/ niskie ciśnienie krwi i wysypka/ świąd.			

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z wlewem

W Badaniu PV 1, reakcje związane z wlewem występowały często (58%). Prawie wszystkie reakcje związane z wlewem miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem wyniósł 29% (11 pacjentów), 40% (15 pacjentów), 13% (5 pacjentów) i 10% (4 pacjentów) odpowiednio po otrzymaniu pierwszej, drugiej, trzeciej i czwartej infuzji. Żaden pacjent nie zakończył leczenia z powodu reakcji związanych z wlewem. Objawy reakcji związanych z wlewem były podobne pod względem rodzaju i nasilenia do reakcji obserwowanych u pacjentów z RZS i GPA/MPA.

W Badaniu PV 2, reakcje związane z wlewem (IRR) wystąpiły głównie podczas pierwszej infuzji a ich częstość zmniejszała się podczas kolejnych infuzji: 17,9%, 4,5%, 3% i 3% pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem odpowiednio podczas pierwszej, drugiej, trzeciej i czwartej infuzji. U 11/15 pacjentów, u których wystąpiła co najmniej jedna IRR, były to IRR stopnia 1. lub 2. U 4/15 pacjentów zostały zgłoszone IRR stopnia ≥ 3 , które doprowadziły do przerwania leczenia produktem leczniczym MabThera; u trzech z czterech pacjentów wystąpiły ciężkie (zagrożające życiu) IRR. Ciężkie IRR wystąpiły podczas pierwszego (2 pacjentów) lub drugiego (1 pacjent) wlewu i ustąpiły po leczeniu objawowym.

Zakażenia

W Badaniu PV 1, u 14 pacjentów (37%) z grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera wystąpiły zakażenia związane z leczeniem w porównaniu z 15 pacjentami (42%) w grupie otrzymującej prednizon w standardowej dawce. Najczęstszymi zakażeniami w grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera były: opryszczka zwykła i półpasiec, zapalenie oskrzeli, zakażenie układu moczowego, zakażenie grzybicze i zapalenie spojówek. U trzech pacjentów (8%) z grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera wystąpiło łącznie 5 poważnych zakażeń (zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, zakrzepica zakaźna, zapalenie krążka międzykręgowego, zakażenie płuc, posocznica paciorkowcowa), a w grupie leczonej standardowymi dawkami prednizonu poważne zakażenie (zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*) wystąpiło u 1 pacjenta (3%).

W Badaniu PV 2, u 42 pacjentów (62,7%) z grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera wystąpiły zakażenia. Najczęstszymi zakażeniami w grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, kandydoza jamy ustnej i zakażenie dróg moczowych. Sześciu pacjentów (9%) otrzymujących produkt leczniczy MabThera doświadczyło ciężkich infekcji.

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z pęcherzycą zwykłą leczonych rytuksymabem zgłaszano ciężkie zakażenia wirusowe.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

W Badaniu PV 2 w grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera bardzo często obserwowano po infuzji przemijające zmniejszenie liczby limfocytów, spowodowane zmniejszeniem populacji obwodowych komórek T, a także przemijające obniżenie poziomu fosforu. Uznano je za wywołane przez dożylną infuzję premedykacyjną metyloprednizolonu.

W Badaniu PV 2 często obserwowano niskie miano IgG i bardzo często obserwowano niskie miano IgM; jednakże nie było dowodów na zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń po pojawieniu się niskiego miana IgG lub IgM.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Ograniczone dane dotyczące stosowania wyższych niż zatwierdzone dawek produktu leczniczego MabThera do stosowania dożylnego pochodzą z badań klinicznych. Największą przebadaną u ludzi dożylną dawką produktu leczniczego MabThera jest 5000 mg (2250 mg/m²). Dawka ta została zbadana w badaniu z eskalacją dawki u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych zagrożeń dla bezpieczeństwa.

W przypadku przedawkowania leku należy natychmiast przerwać podawanie wlewu i prowadzić ścisłą obserwację pacjenta.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono pięć przypadków przedawkowania produktu leczniczego MabThera. Trzy przypadki nie były zgłaszane jako zdarzenie niepożądane. Natomiast dwa zdarzenia niepożądane, które były zgłaszane dotyczyły objawów grypopodobnych po dawce 1,8 g rytuksymabu i zakończonej zgonem niewydolności oddechowej po dawce 2 g rytuksymabu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i przeciwciała skoniugowane z lekami, kod ATC: L01FA01

Mechanizm działania

Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B.

Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.

Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcγ, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że

przylączenie rytuksymabu do antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Działania farmakodynamiczne

Ilość obwodowych limfocytów B ulegała obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu leczniczego MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznanych za prawidłowe rozpoczynał się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji produktu leczniczego MabThera w dawce 1000 mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy produkt leczniczy MabThera jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem. U małego odsetka pacjentów występuje przedłużająca się deplecja obwodowych limfocytów B, utrzymująca się przez 2 lata lub dłużej po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego MabThera. U pacjentów z GPA lub MPA, obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej do <10 komórek/ μ l po dwóch wykonanych co tydzień infuzjach rytuksymabu w dawce 375 mg/ m^2 i poziom ten utrzymywał się u większości pacjentów do 6 miesięcy. U większości pacjentów (81%) obserwowano odnowienie się puli limfocytów B >10 komórek/ μ l w czasie do 12 miesięcy, zwiększające się do 87% w czasie do 18 miesięcy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo u chorych na chłoniaki nieziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową

Chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego

Monoterapia

Leczenie początkowe, 4 dawki podawane w odstępach tygodniowych

W badaniu głównym 166 pacjentów z nawrotowym lub opornym na chemioterapię chłoniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub grudkowym otrzymywało produkt leczniczy MabThera w dawce 375 mg/ m^2 pc. w infuzji, raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania klinicznego (ITT) wynosił 48% (CI_{95%} 41%-56%), w tym 6% odpowiedzi całkowitych (CR) i 42% odpowiedzi częściowych (PR). Prognozowana mediana czasu do progresji (TTP) u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynosiła 13,0 miesięcy. W analizie podgrup, ORR był wyższy w grupie chorych z chłoniakiem podtypu B, C i D według klasyfikacji IWF, w porównaniu do chorych z chłoniakami podtypu A (58% w porównaniu do 12%), wyższy u chorych, u których wymiar największej zmiany wynosił < 5 cm, w porównaniu do chorych ze zmianami o wymiarze > 7 cm (53% w porównaniu do 38%), jak również wyższy u chorych wykazujących wrażliwość na chemioterapię po wystąpieniu nawrotu, w porównaniu do chorych wykazujących oporność na chemioterapię (definiowaną jako czas trwania odpowiedzi < 3 miesięcy) po wystąpieniu nawrotu (50% w porównaniu do 22%). W grupie pacjentów po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego (ABMT) ORR wyniósł 78% w porównaniu do 43% u pacjentów, którzy nie zostali poddani ABMT. Cechy takie jak wiek, płeć, stopień złośliwości chłoniaka, rozpoznanie wstępne, obecność lub brak dużej masy guza, prawidłowa lub podwyższona aktywność LDH, obecność ognisk pozawęzłowych nie miały znaczącego statystycznie wpływu (nieparametryczny test Fishera) na odpowiedź na leczenie produktem leczniczym MabThera. Statystycznie znaczącą korelację zaobserwowano pomiędzy odsetkiem odpowiedzi, a zajęciem szpiku kostnego. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 40% chorych z zajęciem szpiku kostnego w porównaniu do 59% chorych, u których szpik kostny nie był zajęty ($p = 0,0186$). Obserwacja ta nie została jednak poparta przez krokową analizę logistyczną regresji, w której następujące czynniki zostały zidentyfikowane jako czynniki prognostyczne: typ

histologiczny, ekspresja bcl-2 w badaniu wyjściowym, oporność na stosowaną ostatnio chemioterapię oraz duża masa guza.

Leczenie początkowe, 8 dawek podawanych w odstępach tygodniowych

W wieloośrodkowym jednoramiennym badaniu 37 chorych z nawrotowym lub opornym na chemioterapię chłoniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub chłoniakiem grudkowym otrzymywało produkt leczniczy MabThera w dawce 375 mg/m² pc. w infuzji dożylniej, raz w tygodniu, przez 8 tygodni. Całkowity odsetek odpowiedzi ORR wynosił 57% (przedział ufności (CI) 95%; 41-73%; CR 14%, PR 43%) z prognozowaną medianą czasu do progresji u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynoszącą 19,4 miesiąca (zakres 5,3 do 38,9 miesięcy).

Leczenie początkowe, pacjenci z dużą masą guza, 4 dawki podawane co tydzień

W danych zbiorczych z trzech badań, 39 pacjentów z nawrotowym lub opornym na chemioterapię chłoniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub grudkowym, z obecnością dużej masy guza (pojedyncza zmiana o wymiarze ≥ 10 cm), otrzymywało produkt leczniczy MabThera w dawce 375 mg/m² pc. w infuzji dożylniej, raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. ORR wynosił 36% (CI95% 21%-51%, CR 3%, PR 33%) z medianą czasu do progresji (TTP) u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynoszącą 9,6 miesiąca (zakres 4,5 do 26,8 miesięcy).

Ponowne leczenie, 4 dawki podawane co tydzień

W wieloośrodkowym jednoramiennym badaniu u 58 chorych z nawrotowym lub opornym na chemioterapię chłoniakiem nieziarniczym z komórek B o niskim stopniu złośliwości lub chłoniakiem grudkowym, u których uzyskano obiektywną odpowiedź kliniczną na uprzednie leczenie produktem leczniczym MabThera, zastosowano ponownie produkt leczniczy MabThera w dawce 375 mg/m² pc. w infuzji dożylniej, raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. Trzech z tych pacjentów było dwukrotnie leczonych produktem leczniczym MabThera przed włączeniem do badania, w trakcie badania zastosowano u nich lek po raz trzeci. U dwóch pacjentów zastosowano ponowne leczenie dwukrotnie w trakcie badania. Na 60 ponownych zastosowań leku w tym badaniu uzyskano ORR wynoszący 38% (CI95% 26%-51%, 10% CR, 28% PR) z prognozowaną medianą czasu do progresji (TTP) u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, wynoszącą 17,8 miesiąca (zakres 5,4-26,6 miesiąca). Porównanie z TTP uzyskanym po uprzednim leczeniu produktem leczniczym MabThera (12,4 miesiąca) wypada korzystnie.

Leczenie pierwszorazowe w skojarzeniu z chemioterapią

W otwartym randomizowanym badaniu klinicznym, 322 wcześniej nieleczonych chorych z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego przydzielano losowo do grupy leczonej wg schematu chemioterapii CVP (cyklofosfamid 750 mg/m², winkrystyna 1,4 mg/m², maksymalnie do 2 mg w 1 dniu cyklu oraz prednizon 40 mg/m²/dobę w dniach 1-5 cyklu), podawanej co 3 tygodnie, łącznie 8 cykli, lub do grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera w dawce 375 mg/m² w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CVP (R-CVP). Produkt leczniczy MabThera podawany był w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia. U 321 chorych (162 chorych otrzymujących R-CVP, 159 chorych otrzymujących CVP) przeprowadzono leczenie i poddano ich analizie skuteczności. Mediana czasu obserwacji chorych wynosiła 53 miesiące. Wykazano znamienne korzyść z zastosowania schematu R-CVP w porównaniu do schematu CVP pod względem pierwszoplanowego celu badania, czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (27 miesięcy w porównaniu do 6,6 miesięcy, $p < 0,0001$, test log-rank). Odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (remisję całkowitą - CR, remisję całkowitą niepotwierdzoną - CRu, remisję częściową - PR) był znamienne wyższy ($p < 0,0001$, test Chi-Square) w grupie chorych leczonych wg schematu R-CVP (80,9%) w porównaniu do chorych leczonych wg schematu CVP (57,2%). Zastosowanie leczenia według schematu R-CVP znacząco wydłużało czas do progresji choroby lub zgonu w porównaniu do schematu CVP, odpowiednio 33,6 miesięcy do 14,7 miesięcy ($p < 0,0001$, test log-rank). Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie chorych otrzymujących R-CVP wynosiła 37,7 miesiąca, a w grupie leczonej wg schematu CVP 13,5 miesiąca ($p < 0,0001$, test log-rank).

Różnica pomiędzy leczonymi grupami pod względem przeżycia całkowitego stanowiła różnicę istotną klinicznie ($p=0,029$, test log-rank stratyfikowany przez ośrodek): odsetek przeżycia w 53 miesiącu wynosił 80,9% dla chorych w grupie R-CVP w porównaniu z 71,1% dla chorych z grupy CVP.

Wyniki trzech innych randomizowanych badań z użyciem produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z chemioterapią inną niż schemat CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α) wykazały istotną poprawę odsetka odpowiedzi na leczenie i czasowo-zależnych parametrów, takich jak przeżycie całkowite.

Kluczowe wyniki uzyskane we wszystkich czterech badaniach podsumowano w Tabeli 8.

Tabela 8 Podsumowanie kluczowych wyników czterech randomizowanych badań fazy III wykazujących korzyści wynikające z dołączenia produktu leczniczego MabThera do różnych schematów chemioterapii u chorych z chłoniakiem grudkowym

Badanie	Leczenie, n	Mediana czasu obserwacji, miesiące	ORR, %	CR, %	Mediana TTF/PFS/EFS, miesiące	Odsetek przeżycia całkowitego, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana TTP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 miesiące 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediana TTF: 2,6 lat Nie osiągnięta $p < 0,001$	18 miesięcy 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana PFS:28,8 Nie osiągnięta $p < 0,0001$	48 miesięcy 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-INF, 175	42	85 94	49 76	Mediana EFS:36 Nie osiągnięta $p < 0,0001$	42 miesiące 84 91 $p = 0,029$

EFS - czas wolny od zdarzeń

TTP – czas do progresji choroby lub zgonu

PFS – czas wolny od progresji

TTF – czas do niepowodzenia leczenia

Odsetek OS – odsetek przeżycia w czasie analizy

Leczenie podtrzymujące

Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe

W prospektywnym, otwartym, międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy 1193 wcześniej nieleczonych pacjentów z nieziarniczymi chłoniakami grudkowymi w zaawansowanym stadium poddano leczeniu indukcyjnemu z zastosowaniem schematu R-CHOP ($n = 881$), R-CVP ($n = 268$) lub R-FCM ($n = 44$), w zależności od wyboru badacza. W sumie 1078 pacjentów zareagowało na leczenie indukcyjne, z których 1018 poddano randomizacji w badaniu do leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera ($n = 505$) lub obserwacji ($n = 513$). Rozkład wyjściowych parametrów dotyczących pacjentów oraz zaawansowania choroby był równomierny w obu leczonych grupach. Leczenie podtrzymujące produktem leczniczym MabThera składało się z pojedynczego wlewu produktu leczniczego MabThera w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, podawanego co 2 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.

Analizę pierwotną zgodnie z wcześniejszymi założeniami przeprowadzono po medianie czasu obserwacji wynoszącej 25 miesięcy dla pacjentów randomizowanych, leczenie podtrzymujące z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera zakończyło się klinicznie istotną i statystycznie znaczącą poprawą w pierwszorzędnym punkcie końcowym, ocenianą przez badacza w czasie

wolnym od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), w porównaniu z zaobserwowanym stanem nieleczonych wcześniej chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe (Tabela 9).

Wyniki uzyskane w analizie pierwotnej wykazały istotną korzyść z leczenia podtrzymującego z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera również dla drugorzędowych punktów końcowych, w okresie bez nawrotów choroby (ang. *event-free survival*, EFS), do kolejnej terapii przeciwcłoniakowej (ang. *time to next anti-lymphoma treatment*, TNLT) i chemioterapii (ang. *time to next chemotherapy*, TNCT) oraz dla wskaźnika ogólnej odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) (Tabela 9).

Dane pochodzące z przedłużonego okresu obserwacji pacjentów pozostających w badaniu (mediana czasu obserwacji: 9 lat) potwierdziły długotrwałą korzyść z leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera w odniesieniu do PFS, EFS, TNLT i TNCT (Tabela 9).

Tabela 9 Przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera w porównaniu z obserwacjami w analizie pierwotnej zdefiniowanej w protokole badania i po okresie obserwacji o medianie 9 lat (analiza końcowa)

	Analiza pierwotna (mediana czasu obserwacji: 25 miesięcy)		Analiza końcowa (mediana czasu obserwacji: 9,0 lat)	
	Obserwacja N=513	MabThera N=505	Obserwacja N=513	MabThera N=505
Pierwszorządowe punkty końcowe dotyczące skuteczności				
Przeżycie bez progresji (mediana)	NR	NR	4,06 roku	10,49 roku
wartość p z logarytmicznego testu rang	<0,0001		<0,0001	
współczynnik ryzyka (95% CI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
redukcja ryzyka	50%		39%	
Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności				
Przeżycie całkowite (mediana)	NR	NR	NR	NR
wartość p z logarytmicznego testu rang	0,7246		0,7948	
współczynnik ryzyka (95% CI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
redukcja ryzyka	11%		-6%	
Przeżycie wolne od zdarzeń (mediana)	38 miesięcy	NR	4,04 roku	9,25 roku
wartość p z logarytmicznego testu rang	<0,0001		<0,0001	
współczynnik ryzyka (95% CI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
redukcja ryzyka	46%		36%	
TNLT (mediana)	NR	NR	6,11 roku	NR
wartość p z logarytmicznego testu rang	0,0003		<0,0001	
współczynnik ryzyka (95% CI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
redukcja ryzyka	39%		34%	
TNCT (mediana)	NR	NR	9,32 roku	NR
wartość p z logarytmicznego testu rang	0,0011		0,0004	
współczynnik ryzyka (95% CI)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
redukcja ryzyka	40%		39%	
Wskaźnik ogólnej odpowiedzi *	55%	74%	61%	79%
wartość p z testu chi-kwadrat	<0,0001		<0,0001	
iloraz szans (95% CI)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Odsetek odpowiedzi CR/Cru (ang. <i>Complete response rate</i>)*	48%	67%	53%	72%
wartość p z testu chi-kwadrat	<0,0001		<0,0001	
iloraz szans (95% CI)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* na koniec leczenia podtrzymującego/obserwacji; wyniki analizy końcowej na podstawie czasu obserwacji o medianie 73 miesięcy.

NR: nieosiągnięty w czasie trwania badania klinicznego, TNCT: (ang. *time to next chemotherapy treatment*) okres do kolejnej chemioterapii; TNLT: (ang. *time to next anti lymphoma treatment*) okres do kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Leczenie podtrzymujące z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera dostarcza jednoznacznej korzyści we wszystkich wcześniej wyznaczonych, badanych podgrupach: podział ze względu na płeć (mężczyzna, kobieta), wiek (< 60 lat, ≥ 60 lat), skalę FLIPI (≤1, 2 lub ≥3), schemat leczenia indukcyjnego (R-CHOP, R-CVP lub R-FCM) i niezależnie od siły odpowiedzi na leczenie indukcyjne

(CR, CRu lub PR). Analizy korzyści z leczenia podtrzymującego wykazały słabiej wyrażone działanie u osób w podeszłym wieku (>70 roku życia), jednakże wielkość prób była mała.

Chorzy na nieziarniniacze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie

W prospektywnym otwartym międzynarodowym wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy w pierwszym etapie randomizowano 465 chorych na nawrotowe/oporne na leczenie nieziarnicze chłoniaki grudkowe do leczenia indukcyjnego z zastosowaniem albo schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon; n = 231) albo MabThera plus CHOP (R-CHOP, n = 234). Rozkład wyjściowych parametrów dotyczących pacjentów oraz zaawansowania choroby był równomierny w obu leczonych grupach. Łącznie 334 chorych, u których uzyskano całkowitą lub częściową remisję po leczeniu indukcyjnym, poddano randomizacji w drugim etapie badania do leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera (n = 167) albo obserwacji (n = 167). Leczenie podtrzymujące produktem leczniczym MabThera składało się z pojedynczego wlewu produktu leczniczego MabThera w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, podawanego co 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.

Końcowa analiza skuteczności objęła wszystkich chorych randomizowanych w obu etapach badania. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 31 miesięcy dla chorych randomizowanych do fazy leczenia indukcyjnego, zastosowanie schematu R-CHOP spowodowało znamienne poprawę wyników u chorych na nawrotowe/oporne na leczenie nieziarnicze chłoniaki grudkowe, w porównaniu do leczenia wg schematu CHOP (patrz Tabela 10).

Tabela 10 Faza leczenia indukcyjnego: przegląd wyników dotyczących skuteczności schematu CHOP w porównaniu do R-CHOP (mediana czasu obserwacji 31 miesiące)

	CHOP	R-CHOP	wartość p	Zmniejszenie ryzyka ¹⁾
Pierwszorzędowe parametry skuteczności				
ORR ²⁾	74%	87%	0,0003	n.a.
CR ²⁾	16%	29%	0,0005	n.a.
PR ²⁾	58%	58%	0,9449	n.a.

¹⁾ Szacowanie na podstawie ilorazów ryzyka

²⁾ Ostatnia oceniona odpowiedź ze strony nowotworu według oceny badacza. „Pierwotny” test statystyczny dla „odpowiedzi” był testem tendencji CR w porównaniu do PR w porównaniu do braku odpowiedzi (p < 0,0001).

Skróty: n.a. (ang. *not available*), niedostępny; ORR (ang. *overall response rate*): całkowity odsetek odpowiedzi; CR (ang. *complete response*): odpowiedź całkowita; PR (ang. *partial response*): odpowiedź częściowa

Mediana czasu obserwacji u chorych randomizowanych do fazy leczenia podtrzymującego badania wynosiła 28 miesięcy od randomizacji do leczenia podtrzymującego. Leczenie podtrzymujące produktem leczniczym MabThera doprowadziło do uzyskania istotnej klinicznie i znamiennej statystycznie poprawy w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, PFS (czas od randomizacji do leczenia podtrzymującego do nawrotu, progresji choroby lub zgonu), w porównaniu do obserwacji (p < 0,0001 test log-rank). Mediana PFS wynosiła 42,2 miesiąca w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące produktem leczniczym MabThera w porównaniu do 14,3 miesiąca w grupie poddawanej obserwacji. Stosując analizę regresji Cox’a oceniono, że ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu zostało zmniejszone o 61% w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące produktem leczniczym MabThera w porównaniu do grupy poddawanej obserwacji (95% CI; 45%-72%). Szacowanie wg. Kaplana-Meiera dla odsetka chorych wolnych od progresji po 12 miesiącach wynosiło 78% w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące produktem leczniczym MabThera w porównaniu do 57% w grupie poddawanej obserwacji. W analizie dotyczącej czasu przeżycia potwierdzono znamienne korzyść z leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera w porównaniu do obserwacji (p = 0,0039 test log-rank). Zastosowanie leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera pozwoliło na zmniejszenie ryzyka zgonu o 56% (95% CI; 22%-75%).

Tabela 11 Faza leczenia podtrzymującego: przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera w porównaniu do obserwacji (mediana czasu obserwacji 28 miesięcy)

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg. Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	Obserwacja (N = 167)	MabThera (N = 167)	wartość p test log-rank	
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Czas przeżycia całkowitego	NR	NR	0,0039	56%
Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Czas wolny od choroby ^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Analizy podgrup 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 (ang. *not reached*): nieosiągnięty; ^a: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR

Korzyść z leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera została potwierdzona we wszystkich analizowanych podgrupach chorych, bez względu na rodzaj zastosowanego leczenia indukcyjnego (CHOP albo R-CHOP), lub jakość odpowiedzi na leczenie indukcyjne (CR lub PR) (Tabela 11). Leczenie podtrzymujące produktem leczniczym MabThera spowodowało znamienne wydłużenie mediany PFS u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wg schematu CHOP (mediana PFS 37,5 miesiące w porównaniu do 11,6 miesiąca; $p < 0,0001$), jak również u tych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wg schematu R-CHOP (mediana PFS 51,9 miesiąca w porównaniu do 22,1 miesiąca; $p=0,0071$). Chociaż podgrupy chorych były małe, zastosowanie leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera pozwoliło na uzyskanie znamiennej korzyści pod względem przeżycia całkowitego, zarówno u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie wg schematu CHOP, jak i u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie wg schematu R-CHOP, aczkolwiek wymagany jest dłuższy okres obserwacji w celu potwierdzenia tej obserwacji.

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B u dorosłych

W randomizowanym, otwartym badaniu, u 399 wcześniej nieleczonych chorych w podeszłym wieku (w wieku od 60 do 80 lat) z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, zastosowano standardową chemioterapię wg schematu CHOP (cyklofosfamid 750 mg/m² pc., doksorubicyna 50 mg/m² pc., winkrystyna 1,4 mg/m², maksymalnie do 2 mg w 1. dniu cyklu oraz prednizolon 40 mg/m² pc./dobę w dniach 1.-5. cyklu) co 3 tygodnie, łącznie 8 cykli, lub produkt leczniczy MabThera w dawce 375 mg/m² pc. w skojarzeniu z CHOP (R-CHOP). Produkt leczniczy MabThera podawany był w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia.

Końcowa analiza skuteczności leczenia obejmowała wszystkich włączonych do badania chorych (197 chorych otrzymujących CHOP, 202 otrzymujących R-CHOP), a mediana czasu obserwacji wynosiła 31 miesięcy. Obie badane grupy były dobrze zrównoważone pod względem wyjściowych cech oraz stopnia zaawansowania choroby. W końcowej analizie potwierdzono, że zastosowanie schematu R-CHOP było związane z istotnym klinicznie i znamienym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od wystąpienia zdarzenia (pierwszorzędowy parametr skuteczności; za zdarzenie uznawano zgon, nawrót lub progresję chłoniaka, lub konieczność zastosowania nowego

sposobu leczenia przeciwnowotworowego) ($p = 0,0001$). Szacunkowa analiza Kaplana-Meier'a mediany przeżycia wolnego od zdarzeń wyniosła 35 miesięcy w ramieniu R-CHOP w porównaniu do 13 miesięcy w grupie chorych poddawanych chemioterapii wg programu CHOP, co odpowiada redukcji ryzyka o 41%. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia po 24 miesiącach wynosiło 68,2% w grupie chorych otrzymujących R-CHOP w porównaniu do 57,4% w grupie chorych leczonych CHOP. W kolejnej analizie czasu przeżycia całkowitego, przeprowadzonej po czasie obserwacji trwającym 60 miesięcy, potwierdzono korzyść z zastosowania schematu R-CHOP w porównaniu z CHOP ($p=0,0071$), wyrażoną jako redukcja ryzyka o 32%.

W analizie wszystkich drugorzędowych parametrów (odsetek odpowiedzi, czas przeżycia wolny od progresji, czas przeżycia wolny od choroby, czas trwania odpowiedzi) weryfikowano skuteczność leczenia po zastosowaniu schematu R-CHOP w porównaniu z CHOP. Odsetek całkowitych odpowiedzi po 8 cyklu wynosił 76,2% w grupie chorych leczonych wg R-CHOP i 62,4% w grupie chorych otrzymujących CHOP ($p=0,0028$). Ryzyko progresji choroby zostało zmniejszone o 46%, a ryzyko nawrotu o 51%. We wszystkich podgrupach chorych (płeć, wiek, IPI uwzględniający wiek, stopień zaawansowania choroby wg Ann Arbor, ECOG, beta2 mikroglobulina, LDH, albuminy, objawy ogólne B, duża masa nowotworu, obecność ognisk pozawęzłowych, zajęcie szpiku kostnego), stosunki ryzyka przeżycia wolnego od zdarzeń oraz przeżycia całkowitego (R-CHOP w porównaniu z CHOP) były niższe niż, odpowiednio, 0,83 i 0,95. Zastosowanie schematu R-CHOP związane było z poprawą wyników leczenia, zarówno dla chorych z grupy wysokiego, jak i niskiego ryzyka wg IPI uwzględniającego wiek.

Wyniki badań laboratoryjnych

Wśród 67 pacjentów poddanych badaniom na obecność ludzkich przeciwciał przeciwko przeciwciałom mysim (HAMA), nie obserwowano wyników dodatnich. Wśród 356 pacjentów badanych na obecność przeciwciał przeciwciałekowych (ADA), wynik dodatni stwierdzono u 1,1% (4 pacjentów).

Przewlekła białaczka limfocytowa

W dwóch otwartych randomizowanych badaniach 817 wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem PBL i 552 chorych na PBL opornych na leczenie lub z nawrotem choroby, przydzielano losowo do grupy leczonej wg schematu chemioterapii FC (fludarabina 25 mg/m², cyklofosamid 250 mg/m², w dniach 1-3) podawanej co 4 tygodnie, łącznie 6 cykli lub do grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FC (R-FC). Produkt leczniczy MabThera podawany był w dawce 375 mg/m² w 1. dniu pierwszego cyklu przed podaniem chemioterapii a następnie w dawce 500 mg/m² w 1. dniu każdego następnego cyklu terapii. Pacjenci nie byli zakwalifikowani do badania dotyczącego PBL u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby, jeśli wcześniej byli leczeni przeciwciałami monoklonalnymi lub jeśli wystąpiła u nich oporność (zdefiniowana jako brak uzyskania częściowej remisji po upływie nie mniej niż 6 miesięcy) na fludarabinę lub jakiegokolwiek analog nukleozydów. Końcowa analiza skuteczności objęła 810 pacjentów (403 R-FC, 407 FC) w pierwszym badaniu (Tabela 12a i Tabela 12b) i 552 pacjentów (276 R-FC, 276 FC) w badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (Tabela 13).

W badaniu z udziałem chorych w pierwszej linii leczenia (albo wcześniej nieleczonych), po medianie czasu obserwacji wynoszącej 48,1 miesiąca, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 55 miesięcy w grupie otrzymującej R-FC i 33 miesiące w grupie otrzymującej FC ($p < 0,0001$, log-rank test). W analizie czasu przeżycia całkowitego wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego na korzyść terapii wg schematu R-FC nad chemioterapią samym FC ($p=0,0319$, log-rank test) (Tabela 12a). Poprawa PFS w stosunku do stanu wyjściowego była obserwowana u większości pacjentów w analizowanych podgrupach (tj. stadium Bineta A-C) (Tabela 12b).

Tabela 12a Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej
Przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia wg schematu MabThera plus
FC wobec schematu FC - mediana czasu obserwacji 48,1 miesięcy

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg. Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	FC (N=409)	R-FC (N=408)	wartość p test log-rank	
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Czas przeżycia całkowitego	NR	NR	0,0319	27%
Czas przeżycia wolny od objawów	31,3	51,8	<0,0001	44%
Odsetek odpowiedzi (CR, nPR lub PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.a.
Odsetek całkowitej odpowiedzi (CR)	16,9%	36,0%	<0,0001	n.a.
Czas trwania odpowiedzi*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Czas wolny od choroby**(DFS)	48,9	60,3	0,0520	31%
Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju	47,2	69,7	<0,0001	42%

Odsetek odpowiedzi i odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) były analizowane przy użyciu Testu Chi-squared. NR: (ang. *not reached*): nie osiągnięty; n.a.: (ang. *not applicable*): nie dotyczy

*: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR, nPR, PR;

***: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR

Tabela 12b Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej
Współczynnik ryzyka przeżycia wolnego od progresji wg stadiów Bineta (populacja ITT) – mediana czasu obserwacji – 48,1 miesiąca

Przeżycie wolne od progresji	Liczba pacjentów		Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	Wartość p (test Walda, bez korekty)
	FC	R-FC		
Stadium Bineta A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stadium Bineta B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Stadium Bineta C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Przedział ufności

W badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 30,6 miesięcy w grupie otrzymującej R-FC i 20,6 miesiące w grupie otrzymującej FC ($p = 0,0002$, log-rank test). Poprawa PFS w stosunku do stanu wyjściowego była obserwowana u większości pacjentów w analizowanych podgrupach. W analizie czasu przeżycia całkowitego stwierdzono nieznaczne, ale nieistotne statystycznie, wydłużenie czasu przeżycia całkowitego na korzyść terapii wg schematu R-FC w porównaniu do schematu FC.

Tabela 13 Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytowa opornych na leczenie lub z nawrotem choroby - przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia wg schematu MabThera plus FC wobec schematu FC (mediana czasu obserwacji 25,3 miesiąca)

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg. Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	FC (N=276)	R-FC (N=276)	wartość p test log-rank	
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Czas przeżycia całkowitego	51,9	NR	0,2874	17%
Czas przeżycia wolny od objawów	19,3	28,7	0,0002	36%
Odsetek odpowiedzi (CR, nPR lub PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Odsetek całkowitej odpowiedzi (CR)	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Czas trwania odpowiedzi*	27,6	39,6	0,0252	31%
Czas wolny od choroby**(DFS)	42,2	39,6	0,8842	-6%
Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju	34,2	NR	0,0024	35%

Odsetek odpowiedzi i odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) były analizowane przy użyciu Testu Chi-squared.

*: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR, nPR, PR;

NR: (ang. *not reached*): nie osiągnięty;

n.a.: (ang. *not applicable*): nie dotyczy;

***: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR

Wyniki innych badań z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii (włączając CHOP, FCM, PC, PCM, bandamustynę i kladrybinę) w terapii pacjentów z rozpoznaniem PBL wcześniej nieleczonych i u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wykazały również wysoki odsetek odpowiedzi całkowitej oraz obiecujący odsetek PFS, aczkolwiek z nieznacznym zwiększeniem toksyczności terapii (zwłaszcza mielotoksyczności). Badania te potwierdzają słuszność stosowania produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.

Dane dotyczące w przybliżeniu 180 pacjentów leczonych wcześniej produktem leczniczym MabThera wskazują na uzyskanie klinicznej korzyści (włączając CR) i potwierdzają możliwość ponownego zastosowania produktu leczniczego MabThera.

Dzieci i młodzież

W wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów pediatrycznych z wcześniej nieleczonym DLBCL/BL/BAL/BLL z dodatnim antygenem CD20 w stadium zaawansowanym oceniano zastosowanie chemioterapii według protokołu Lymphome Malin B (LMB) (kortykosteroidy, winkrystyna, cyklofosfamid, wysokie dawki metotreksatu, cytarabina, doksorubicyna, etopozyd z podawanymi dokanałowo trzema lekami [metotreksat/cytarabina/kortykosteroid]) w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem leczniczym MabThera. Zaawansowane stadium definiuje się jako stadium III z podwyższonym poziomem LDH („wysokim B”), [LDH > dwukrotne przekroczenie oficjalnej górnej granicy normy u dorosłych pacjentów (> Nx2)] lub stadium IV dowolnej choroby albo obecność BAL. Pacjenci pediatryczni zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej chemioterapię według protokołu LMB lub sześć wlewów dożylnych produktu leczniczego MabThera w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała w skojarzeniu z chemioterapią według protokołu LMB (dwa podczas każdego z dwóch kursów indukcyjnych i po jednym podczas każdego z

dwóch kursów konsolidacyjnych) według protokołu LMB. Do analizy skuteczności zrandomizowano ogółem 328 pacjentów, z których jeden pacjent poniżej 3 roku życia otrzymał produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z chemioterapią według protokołu LMB.

Pacjenci zrandomizowani byli do dwóch ramion: otrzymującego LMB (chemioterapia według protokołu LMB) oraz R-LMB (chemioterapia według protokołu LMB w skojarzeniu z produktem leczniczym MabThera). Ramiona badania były dobrze zrównoważone pod względem charakterystyki początkowej pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 7 i 8 lat odpowiednio w ramieniu LMB i R-LMB. Około połowy pacjentów w Grupie B (50,6% w ramieniu LMB oraz 49,4% w ramieniu R-LMB), 39,6% w Grupie C1 z obu badanych ramion, zaś 9,8% i 11,0% pacjentów zaliczono do Grupy C3 odpowiednio z ramion leczonych według protokołów LMB i R-LMB. Na podstawie stadiów zaawansowania według Murphy'ego u pacjentów zdiagnozowano chłoniaka Burkitta (BL) w stadium III (45,7% ramieniu LMB oraz 43,3% w ramieniu R-LMB) lub na BAL bez zajęcia OUN (21,3% w ramieniu LMB i 24,4% w ramieniu R-LMB). U mniej niż połowy pacjentów (45,1% w obu badanych ramionach) doszło do zajęcia szpiku kostnego, a u większości pacjentów (72,6% w ramieniu LMB i 73,2% w ramieniu R-LMB) nie stwierdzono zajęcia OUN. Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był czas wolny od zdarzeń (EFS, event-free survival), przy czym zdarzenie definiowano jako wystąpienie progresji choroby, nawrotu, drugiego nowotworu, zgonu z dowolnej przyczyny lub braku odpowiedzi stwierdzonego poprzez wykrycie żywych komórek w pozostałościach komórkowych po drugim kursie CYVE, zależnie od tego, które z tych zdarzeń nastąpi pierwsze. Drugorzędownymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS, overall survival) i całkowita remisja (CR, complete remission).

W zaplanowanej wcześniej analizie częściowej po medianie okresu obserwacji około 1 roku zaobserwowano istotną klinicznie poprawę pierwszorzędownego punktu końcowego dotyczącego EFS na poziomie szacowanym po 1 roku wynoszącym 94,2% (95% CI, 88,5%–97,2%) w ramieniu R-LMB w porównaniu do 81,5% (95% CI, 73,0%–87,8%) w ramieniu LMB, przy skorygowanym współczynniku ryzyka Coxa wynoszącym 0,33 (95% CI, 0,14–0,79). Po otrzymaniu zalecenia od niezależnej komisji monitorowania danych opartego na tym wyniku randomizacja została wstrzymana, a pacjentom z grupy leczonej według schematu LMB pozwolono na przejście do grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera.

Pierwszorzędowne analizy skuteczności przeprowadzono dla 328 zrandomizowanych pacjentów, dla których mediana okresu obserwacji wyniosła 3,1 lat. Wyniki opisano w tabeli 14.

Tabela 14 Przegląd pierwszorzędownych wyników skuteczności (populacja ITT)

Analiza	LMB (N = 164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 zdarzeń	10 zdarzeń
	Wartość p w jednostronnym teście log-rank 0,0006	
	Skorygowany HR Coxa 0,32 (90% CI: 0,17, 0,58)	
3-letnie EFS	82,3% (95% CI: 75,7%, 87,5%)	93,9% (95% CI: 89,1%, 96,7%)
OS	20 zgonów	8 zgonów
	Wartość p w jednostronnym teście log-rank 0,0061	
	Skorygowany HR w modelu Coxa 0,36 (95% CI: 0,16, 0,81)	
3-letnie OS	87,3% (95% CI: 81,2%, 91,6%)	95,1% (95% CI: 90,5%, 97,5%)
CR	93,6% (95% CI: 88,2%; 97,0%)	94,0% (95% CI: 88,8%; 97,2%)

Pierwszorzędowa analiza skuteczności wykazała korzyść pod względem EFS wynikającą z dodania produktu leczniczego MabThera do chemioterapii według protokołu LMB w porównaniu do samej chemioterapii LMB, współczynnik ryzyka EFS 0,32 (90% CI 0,17–0,58) przy zastosowaniu analizy regresji Coxa skorygowanej o grupę krajową, histologię i grupę terapeutyczną. Podczas gdy między dwoma badanymi grupami nie obserwowano dużych różnic w liczbie pacjentów, u których uzyskano CR, przewagę dodania produktu leczniczego MabThera do chemioterapii według protokołu LMB wykazano także w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego - całkowitego przeżycia (OS), w którym wskaźnik ryzyka OS wyniósł 0,36 (95% CI, 0,16–0,81).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań z produktem leczniczym MabThera we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nieziarniniaczymi chłoniakami grudkowymi i przewlekłą białaczką limfocytową, a także w populacji pediatrycznej od urodzenia do wieku <6 miesięcy w przypadku chłoniaków rozlanych z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji na temat zastosowania u dzieci i młodzieży.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego MabThera w celu złagodzenia objawów przedmiotowych i podmiotowych reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF wykazano w głównym, randomizowanym, kontrolowanym, podwójnie zaślepionym, badaniu wieloośrodkowym (Badanie 1).

W Badaniu 1 oceniano 517 pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na podanie jednego lub więcej inhibitorów TNF lub u których stwierdzono brak tolerancji na tego typu leczenie. Zakwalifikowani do badań pacjenci mieli aktywne reumatoidalne zapalenie stawów, rozpoznane zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR). Produkt leczniczy MabThera był podawany w dwóch wlewach dożylnych w odstępie 15 dni. Pacjenci otrzymali we wlewie dożylnym 2 x 1000 mg produktu leczniczego MabThera lub placebo w skojarzeniu z MTX. Po pierwszym wlewie wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie prednizon w dawce 60 mg w dniach 2 do 7 oraz w dawce 30 mg w dniach 8 do 14. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według kryterium ACR20 po 24 tygodniach. Po okresie 24 tygodni pacjenci zostali poddani dalszej obserwacji w zakresie długoterminowych punktów końcowych, włączając w to ocenę radiologiczną po 56 i po 104 tygodniach. W tym okresie czasu 81% pacjentów, z grupy otrzymującej pierwotnie placebo, otrzymywało produkt leczniczy MabThera pomiędzy 24 a 56 tygodniem, zgodnie z protokołem przedłużającym obserwację na zasadzie badania otwartego.

Badania u pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem leczniczym MabThera (pacjenci wcześniej nieleczeni metotreksatem i pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na metotreksat, lecz jeszcze nieleczeni inhibitorami TNF) spełniły swoje pierwszorzędowe punkty końcowe. U tych pacjentów produkt leczniczy MabThera nie jest wskazany, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego leczenia produktem leczniczym MabThera są niewystarczające, zwłaszcza te dotyczące ryzyka powstania nowotworów i PML.

Wyniki pod względem wpływu leku na aktywność choroby

Stosowanie produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z metotreksatem prowadziło do istotnego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentów, u których udało się uzyskać poprawę o co najmniej 20% punktacji wg klasyfikacji ACR w porównaniu do pacjentów leczonych metotreksatem w monoterapii (Tabela 15). We wszystkich badaniach korzyść z leczenia była podobna u wszystkich chorych, niezależnie od ich wieku, płci, powierzchni ciała, rasy, liczby wcześniejszych cykli leczenia lub stanu choroby.

Stwierdzono również istotną klinicznie i statystycznie poprawę wszystkich pojedynczych komponentów oceny odpowiedzi wg kryteriów ACR (liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, ogólna ocena przez pacjenta i lekarza, punktacja oceny niepełnosprawności (HAQ), ocena bólu i stężenie CRP (mg/dl) (ang. *C-Reactive Proteins*)).

Tabela 15 Odpowiedź kliniczna w ocenie punktów pierwszorzędowych w Badaniu 1 (populacja ITT)

	Wynik†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
Badanie 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	Odpowiedź EULAR (dobra/umiarkowana)	44 (22%)	193 (65%)***
	Średnia zmiana DAS	-0,34	-1,83***

† Wyniki w 24 tygodniu

Istotna statystycznie różnica w stosunku do placebo+MTX: *** $p \leq 0,0001$

U pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera z metotreksatem stwierdzono istotnie większą redukcję punktacji oceny aktywności choroby (DAS28) niż u pacjentów leczonych metotreksatem w monoterapii (Tabela 15). Podobnie, we wszystkich badaniach dobrą lub umiarkowaną odpowiedź według skali EULAR (Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi) stwierdzano statystycznie częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera w skojarzeniu z metotreksatem niż u pacjentów leczonych metotreksatem w monoterapii (Tabela 15).

Odpowiedź radiologiczna

Uszkodzenie strukturalne stawów było oceniane radiograficznie i wyrażone jako zmiana całkowitego wskaźnika Sharpa (mTSS) i jego poszczególnych komponentów, wskaźnik nadżerek, wskaźnik zwężenia szpary stawowej.

W Badaniu 1, prowadzonym u chorych, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na jeden lub więcej inhibitorów TNF, otrzymujących produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wykazano w 56. tygodniu obserwacji znamienne mniejszą progresję zmian radiologicznych w porównaniu do chorych przydzielonych do grupy przyjmującej tylko metotreksat. 81% chorych przydzielonych na początku badania do grupy przyjmującej tylko metotreksat, otrzymało pomocniczo również produkt leczniczy MabThera w okresie między 16-24 tygodniem lub w fazie otwartej badania przed 56 tygodniem. U większego odsetka chorych przydzielonych na początku badania do grupy otrzymującej MabThera/MTX wykazano brak progresji w zakresie nadżerek w okresie 56 tygodni (Tabela 16).

Tabela 16 Wyniki radiologiczne w 1 roku (populacja mITT)

	Placebo+MTX	MabThera +MTX 2 x 1000 mg
Badanie 1	(n = 184)	(n = 273)
Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych:		
Zmodyfikowany całkowity wskaźnik Sharpa	2,30	1,01*
Wskaźnik nadżerek	1,32	0,60*
Wskaźnik zwężenia szpar stawowych	0,98	0,41**
Odsetek pacjentów, u których wykazano brak zmian radiologicznych	46%	53% NI
Odsetek pacjentów, u których wykazano brak zmian w nadżerkach	52%	60% NI

150 pacjentów pierwotnie randomizowanych do grupy placebo + MTX w badaniu 1 otrzymało co najmniej 1 cykl leczenia

Zahamowanie stopnia progresji uszkodzenia stawów było również obserwowane przez dłuższy czas. Ocena radiograficzna po 2 latach w Badaniu 1 wykazała znaczące zahamowanie progresji uszkodzenia strukturalnego stawów u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu do pacjentów otrzymujących metotreksat w monoterapii, jak również znacząco wyższy odsetek pacjentów bez progresji uszkodzenia stawów w okresie dwuletnim.

Wyniki oceny sprawności fizycznej i jakości życia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera stwierdzono istotne zmniejszenie wskaźnika niepełnosprawności (HAQ-DI) i zmęczenia (FACIT-F), w porównaniu do pacjentów otrzymujących metotreksat w monoterapii. Odsetek pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera wykazujących minimalną, klinicznie istotną różnicę w ocenie wskaźnika niepełnosprawności HAQ-DI (definiowaną jako spadek indywidualnego całkowitego wskaźnika >0,22) był również wyższy niż w grupie pacjentów otrzymujących metotreksat w monoterapii (Tabela 17).

Znacząca poprawa zdrowia w ocenie jakości życia była również wykazana za pomocą znaczącej poprawy zarówno we wskaźniku domeny zdrowia fizycznego (PHS), jak zdrowia psychicznego (MHS) w skali SF-36. Znacząco wyższy był również odsetek pacjentów uzyskujących minimalne klinicznie istotne różnice dla tych wskaźników (Tabela 17).

Tabela 17 Wyniki oceny sprawności fizycznej i jakości życia w 24 tygodniu w Badaniu 1

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

† Wynik w 24 tygodniu.

Istotna różnica w stosunku do placebo dla punktu pierwszorzędnego *p < 0,05, **p < 0,001, ***p < 0,0001
 MCID HAQ-DI ≥0,22, MCID SF-36PHS >5,42, MCID SF-36 MHS >6,33

Skuteczność w grupie pacjentów seropozytywnych (RF+ i a-CCP+)

W grupie pacjentów seropozytywnych (RF+ i a-CCP+) leczonych produktem leczniczym MabThera + MTX stwierdzono zwiększoną odpowiedź w porównaniu do grupy pacjentów seronegatywnych pod względem obu parametrów.

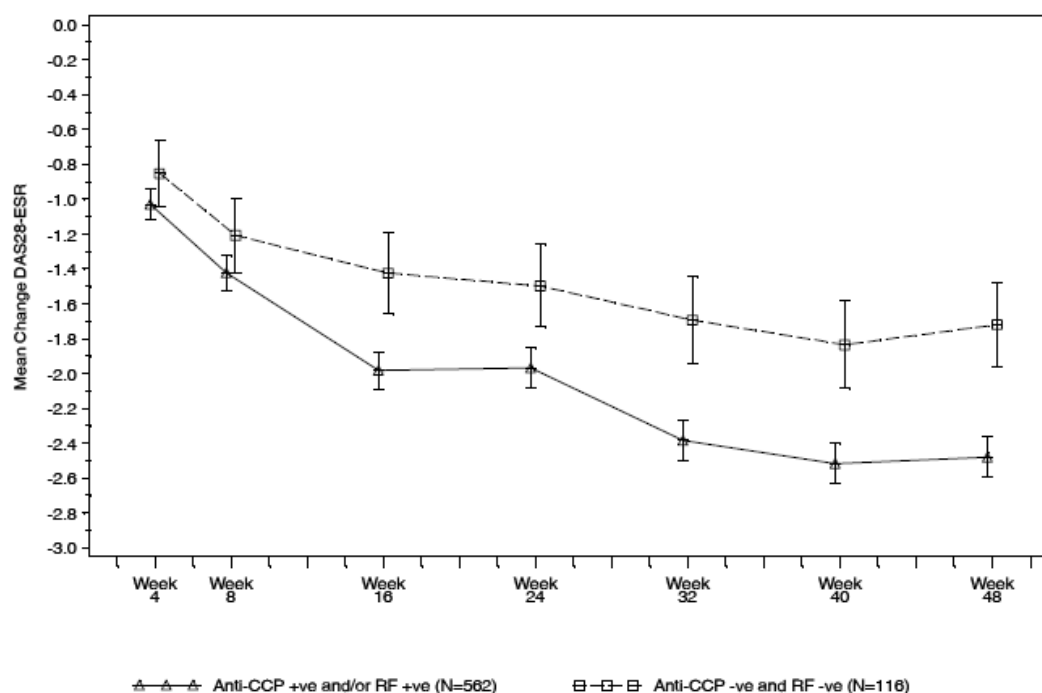
Wyniki dotyczące skuteczności w grupie pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera były analizowane w oparciu o dane dotyczące obecności przeciwciał (RF, a-CCP) przed leczeniem. W 24. tygodniu pacjenci, którzy byli seropozytywni RF+ i (lub) a-CCP+ przed rozpoczęciem badania, mieli znacząco wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR20 i ACR50 w stosunku do pacjentów seronegatywnych (p=0,0312 i p=0,0096) (Tabela 18). Wyniki te powtórzyły się w 48. tygodniu obserwacji, kiedy seropozytywność pacjentów znacząco zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania przez nich odpowiedzi na leczenie ACR70. W 48. tygodniu pacjenci seropozytywni mieli 2-3 większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie według kryteriów ACR niż pacjenci seronegatywni. Seropozytywni pacjenci mieli również znacząco większy spadek wartości wskaźnika DAS28-OB w porównaniu do pacjentów seronegatywnych (Rycina 1).

Tabela 18 Podsumowanie skuteczności leczenia w zależności od statusu serologicznego pacjentów przed rozpoczęciem leczenia

	24 tydzień		48 tydzień	
	Seropozytywni (n=514)	Seronegatywni (n=106)	Seropozytywni (n=506)	Seronegatywni (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
Odpowiedź EULAR (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Średnia zmiana DAS28-OB	-1,97**	-1,5	-2,48***	-1,72

Istotność statystyczną zdefiniowano: * p < 0,05 , ** p < 0,001 , *** p < 0,0001

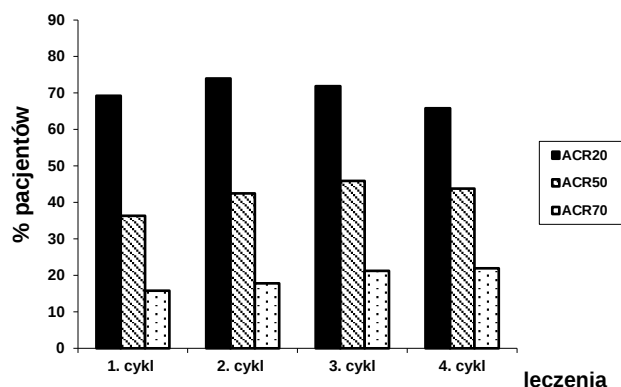
Rycina 1: Zmiana wskaźnika DAS28-ESR w zależności od obecności autoprzeciwciał przed rozpoczęciem leczenia



Skuteczność długoterminowa kolejnych cykli leczenia

Leczenie w kolejnych cyklach produktem leczniczym MabThera w skojarzeniu z metotreksatem skutkuje stałą poprawą w zakresie objawów przedmiotowych i podmiotowych, co zostało potwierdzone wynikami wskaźników ACR, DAS28-ESR i EULAR we wszystkich populacjach pacjentów poddanych ocenie w badaniach klinicznych (Rycina 2). Utrzymująca się poprawa w zakresie funkcji fizycznych została potwierdzona wskaźnikiem HAQ-DI i obserwowanym odsetkiem pacjentów uzyskujących MCID dla HAQ-DI.

Rycina 2: Odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR po 4 cyklach leczenia (24 tygodnie po każdym cyklu) u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF (n=146)



Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych wynik dodatni badania na obecność ADA stwierdzono ogółem po leczeniu produktem leczniczym MabThera u 392/3095 (12,7%) chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Pojawienie się ADA nie wiązało się z pogorszeniem stanu klinicznego ani z podwyższeniem ryzyka wystąpienia reakcji związanych z kolejnymi infuzjami u tych pacjentów. Obecność ADA może prowadzić do nasilenia reakcji związanych z wlewem lub alergicznych podczas drugiego lub kolejnego wlewu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań z produktem leczniczym MabThera we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z autoimmunologicznym zapaleniem stawów. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji na temat zastosowania u dzieci i młodzieży.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo u chorych na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)

Leczenie indukujące remisję u dorosłych pacjentów

W Badaniu GPA/MPA 1, do randomizowanego, wielośrodkowego badania równoważności z zastosowaniem porównawczego leku aktywnego, podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo przyjęto w celu leczenia 197 pacjentów w wieku co najmniej 15 lat z ciężką, aktywną postacią GPA (75%) oraz MPA (24%).

Pacjenci zostali przydzieleni w drodze randomizacji, w stosunku 1:1, do grupy otrzymującej podawany doustnie cyklofosfamid raz na dobę (2 mg/kg/dobę) przez 3–6 miesięcy lub do grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera (375 mg/m²) raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Wszyscy pacjenci w grupie przyjmującej cyklofosfamid otrzymywali leczenie podtrzymujące azatiopryną w okresie kontrolnym. Pacjenci w obu grupach otrzymywali 1000 mg podawanego dożylnie pulsacyjnie metyloprednizolonu (lub innego glikokortykosteroidu w równoważnej dawce) na dobę przez 1–3 dni, a następnie podawany doustnie prednizon (1 mg/kg/dobę, dawka nieprzekraczająca 80 mg/dobę). Stopniowe zmniejszanie dawki prednizonu miało zostać zakończone w ciągu 6 miesięcy od początku badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było osiągnięcie całkowitej remisji po 6 miesiącach definiowanej jako wynik w skali BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis, skala Birmingham aktywności zapalenia naczyń w ziarniniakowatości Wegenera) równy 0 i zaprzestanie leczenia glikokortykosteroidami. Wstępnie określony margines równoważności

dla różnicy w leczeniu wynosił 20%. Badanie wykazało równoważność produktu leczniczego MabThera w stosunku do cyklofosfamidu w zakresie całkowitej remisji po 6 miesiącach (Tabela 19).

Skuteczność zaobserwowano zarówno u pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą, jak i u pacjentów z nawrotem choroby (Tabela 20).

Tabela 19 Odsetek dorosłych pacjentów, u których osiągnięto całkowitą remisję po 6 miesiącach (grupa analizy zgodnej z zamiarem leczenia [ang. *intent-to-treat*, ITT]*)

	MabThera (n = 99)	Cyklofosfamid (n = 98)	Różnica w leczeniu (MabThera- cyklofosfamid)
Częstość	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% ^b CI (-3,2%, 24,3%) ^a
– CI = przedział ufności. – * Imputacja z użyciem najgorszej wartości ^a Wykazano równoważność, jako że dolna granica (- 3,2%) była wyższa niż wstępnie określony margines równoważności (- 20%). ^b Poziom ufności równy 95,1% odzwierciedla dodatkowy poziom alfa 0,001 uwzględniający analizę okresową skuteczności.			

Tabela 20 Całkowita remisja po 6 miesiącach wg stanu choroby

	MabThera	Cyklofosfamid	Różnica (CI 95%)
Wszyscy pacjenci	n = 99	n = 98	
Nowo zdiagnozowani	n = 48	n = 48	
Nawrót	n = 51	n = 50	
Całkowita remisja			
Wszyscy pacjenci	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2, 24,3)
Nowo zdiagnozowani	60,4%	64,6%	-4,2% (-23,6, 15,3)
Nawrót	66,7%	42,0%	24,7% (5,8, 43,6)

W przypadku braku danych pacjentów, przyjęto najgorsze założenia

Całkowita remisja po 12 i 18 miesiącach

W grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera u 48% pacjentów osiągnięto całkowitą remisję po 12 miesiącach, a u 39% pacjentów osiągnięto całkowitą remisję po 18 miesiącach. Spośród pacjentów leczonych cyklofosfamidem (a następnie azatiopryną w celu utrzymania całkowitej remisji) u 39% osiągnięto całkowitą remisję po 12 miesiącach, a u 33% osiągnięto całkowitą remisję po 18 miesiącach. Między miesiącem 12. a 18. zaobserwowano 8 nawrotów w grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera w porównaniu z czterema przypadkami w grupie leczonej cyklofosfamidem.

Badania laboratoryjne

Łącznie u 23/99 (23%) pacjentów z badania dotyczącego indukcji remisji, otrzymujących produkt leczniczy MabThera uzyskano wynik dodatni badania na obecność przeciwciał ADA przed upływem 18 miesięcy. U żadnego z 99 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera nie uzyskano dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał ADA w momencie badania przesiewowego. Nie stwierdzono widocznego trendu lub negatywnego wpływu obecności ADA na bezpieczeństwo stosowania lub skuteczność w badaniu z indukcją remisji.

Leczenie podtrzymujące remisję u dorosłych pacjentów

Łącznie 117 pacjentów (88 z GPA, 24 z MPA i 5 z zapaleniem naczyń związanym z występowaniem przeciwciał ANCA ograniczonym do zajęcia nerek) znajdujących się w fazie remisji choroby zostało losowo przydzielonych do leczenia azatiopryną (59 pacjentów) lub produktem leczniczym MabThera (58 pacjentów) w prospektywnym, wieloośrodkowym, kontrolowanym, otwartym badaniu. Pacjenci

włączeni do tego badania byli w wieku od 21 do 75 lat i występowała u nich choroba nowo rozpoznana lub nawrót choroby w fazie pełnej remisji po leczeniu skojarzonym glikokortykoidami i pulsacyjnym podawaniem cyklofosfamidu. U większości pacjentów stwierdzono występowanie przeciwciał ANCA w chwili rozpoznania lub w przebiegu choroby; rozpoznano u nich histologicznie potwierdzone martwicze zapalenie małych naczyń o fenotypie klinicznym GPA lub MPA lub zapalenie naczyń związane z występowaniem przeciwciał ANCA ograniczone do zajęcia nerek; lub oba te schorzenia.

Terapia indukcji remisji obejmowała dożylnie podanie prednizonu według decyzji badacza, poprzedzone u niektórych pacjentów pulsacyjnym podawaniem metyloprednizolonu oraz pulsacyjnym podawaniem cyklofosfamidu do czasu osiągnięcia remisji po 4 do 6 miesiącach. W tym czasie i w ciągu maksymalnie 1 miesiąca od przyjęcia ostatniego pulsu cyklofosfamidu pacjenci byli losowo przydzielani do leczenia produktem leczniczym MabThera [dwa wlewy dożylnie dawki 500 mg w odstępach dwóch tygodni (w dniu 1. i w dniu 15.), po których następowały wlewy dożylnie dawki 500 mg co 6 miesięcy przez 18 miesięcy] lub azatiopryną [podawaną doustnie w dawce 2 mg/kg mc./dobę przez 12 miesięcy, następnie 1,5 mg/kg mc./dobę przez 6 miesięcy, a na koniec 1 mg/kg mc./dobę przez 4 miesiące (zakończenie leczenia po tych 22 miesiącach)]. Dawka prednizonu była stopniowo zmniejszana, a następnie prednizon był stosowany w małej dawce (około 5 mg na dobę) przez co najmniej 18 miesięcy po randomizacji. Stopniowe zmniejszanie dawki prednizonu i decyzja o przerwaniu leczenia prednizonem po miesiącu 18. były pozostawione w decyzji lekarza.

Obserwację wszystkich pacjentów prowadzono do miesiąca 28. (odpowiednio przez 10 lub 6 miesięcy po podaniu ostatniego wlewu produktu leczniczego MabThera lub ostatniej dawki azatiopryny). U wszystkich pacjentów z liczbą limfocytów T CD4+ mniejszą niż 250 na milimetr sześcienny wymagano stosowania profilaktyki zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii*.

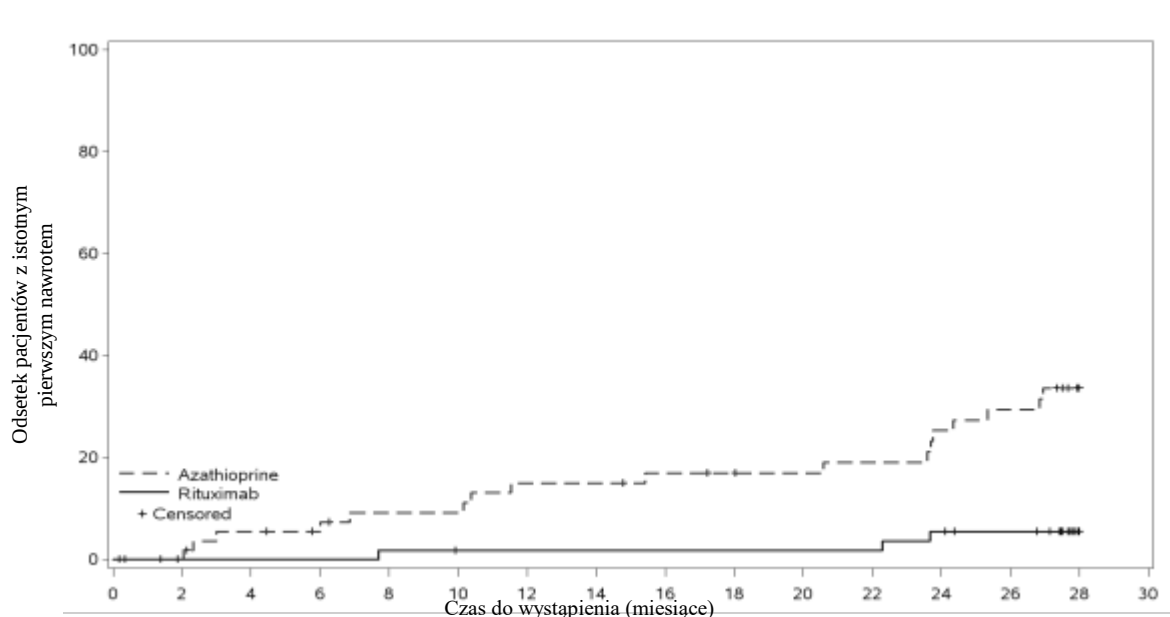
Głównym kryterium oceny badanych parametrów był odsetek istotnych nawrotów po 28 miesiącach.

Wyniki

Po 28 miesiącach istotny nawrót [definiowany jako ponowne wystąpienie klinicznych i (lub) laboratoryjnych objawów aktywności zapalenia naczyń ([BVAS] > 0), mogące prowadzić do niewydolności lub uszkodzenia narządu bądź stanowić zagrożenie życia] wystąpił u 3 pacjentów (5%) w grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera i u 17 pacjentów (29%) w grupie leczonej azatiopryną ($p=0,0007$). Mniejsze nawroty (niezagrożające życiu i niepowodujące dużego uszkodzenia narządu) wystąpiły u siedmiu pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera i ośmiu pacjentów z grupy otrzymującej azatioprynę (14%).

Krzywe skumulowanej częstości występowania wykazały, że czas do wystąpienia pierwszego istotnego nawrotu był dłuższy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy MabThera począwszy od miesiąca 2. i utrzymywał się do miesiąca 28. (Rycina 3).

Rycina 3: Skumulowana częstość występowania pierwszego istotnego nawrotu w miarę upływu czasu



Liczba pacjentów z istotnym nawrotem															
Azatiopryna	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rytuksymab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Liczba pacjentów z ryzykiem wystąpienia															
Azatiopryna	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rytuksymab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Uwaga: Jeśli u pacjentów nie wystąpiło zdarzenie, dane od takiego pacjenta zaprzestawano zbierać po miesiącu 28.

Wyniki badań laboratoryjnych

Łącznie u 6/34 (18%) pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera z badania klinicznego poświęconego leczeniu podtrzymującemu rozwinęły się przeciwciała ADA. Nie obserwowano widocznego trendu lub ujemnego wpływu ADA na bezpieczeństwo stosowania lub skuteczność w badaniu klinicznym z leczeniem podtrzymującym.

Dzieci i młodzież

Badanie WA25615 (PePRS) było wieloośrodkowym, jednoramiennym otwartym badaniem klinicznym bez grupy kontrolnej, prowadzonym z udziałem 25 pacjentów pediatrycznych (w wieku od ≥ 2 do < 18 lat) z ciężką, aktywną postacią GPA lub MPA. Mediana wieku pacjentów uczestniczących w badaniu wyniosła: 14 lat (zakres: 6-17 lat) i większość pacjentów (20/25 [80%]) była płci żeńskiej. Przed przystąpieniem do badania łącznie 19 pacjentów (76%) miało rozpoznanie GPA, a 6 pacjentów (24%) MPA. U 18 pacjentów (72%) choroba była nowo rozpoznana w chwili przystąpienia do badania (13 pacjentów z GPA i 5 pacjentów z MPA), a u 7 pacjentów występował nawrót choroby (6 pacjentów z GPA i 1 pacjent z MPA).

Plan badania, trwającego maksymalnie 54 miesiące (4,5 roku), składał się z początkowej fazy indukcji remisji trwającej 6 miesięcy wraz z okresem obserwacji trwającym minimum 18 miesięcy. Przed pierwszą infuzją dożylną produktu leczniczego MabThera pacjenci mieli otrzymać minimum 3 dawki metyloprednizolonu podawanego dożylnie (30 mg/kg mc./dobę, nie więcej niż 1 g/dobę). Jeśli istniały wskazania kliniczne, można było podać dodatkowe dawki dobowe (maksymalnie trzy) metyloprednizolonu dożylnie. Schemat indukcji remisji składał się z czterech dożylnych infuzji produktu leczniczego MabThera podawanych raz na tydzień w dawce 375 mg/m² pc. w 1., 8., 15. i 22. dniu badania w skojarzeniu z doustnym prednizolonem lub prednizonem w dawce 1 mg/kg mc./dobę (dawka maksymalna 60 mg/dobę) stopniowo zmniejszanej do minimalnej dawki 0,2 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 10 mg/dobę) do miesiąca 6. Po fazie indukcji remisji pacjenci mogli, wedle uznania badacza, otrzymywać kolejne infuzje produktu leczniczego MabThera w miesiącu 6. lub po miesiącu 6. w celu utrzymania remisji według skali PVAS i kontrolowania aktywności choroby (w tym choroby postępującej lub zaostrzeń) lub uzyskania pierwszej remisji.

Wszystkich 25 pacjentów ukończyło leczenie czterema infuzjami dożylnymi podawanymi raz w tygodniu w ramach 6-miesięcznej fazy indukcji remisji. Łącznie 24 z 25 pacjentów ukończyło przynajmniej 18 miesięcy okresu obserwacji.

Celem tego badania była ocena bezpieczeństwa stosowania, parametrów farmakokinetycznych i skuteczności produktu leczniczego MabThera u dzieci i młodzieży z GPA i MPA (w wieku od ≥ 2 do < 18 lat). Cele badania dotyczące skuteczności były celami eksploracyjnymi i zasadniczo były one oceniane w skali aktywności zapalenia naczyń u dzieci i młodzieży (ang. *Pediatric Vasculitis Activity Score*, PVAS) (Tabela 21).

Skumulowana dawka glikokortykosteroidu (dożylna lub doustna) po 6 miesiącach:

W badaniu WA25615 u 24 z 25 pacjentów (95%) zmniejszono dawkę doustnego glikokortykosteroidu do 0,2 mg/kg/dobę (lub ≤ 10 mg/dobę, w zależności od tego, która wartość była mniejsza) w trakcie lub do 6. miesiąca, w ramach założonej w protokole badania stopniowej redukcji dawki doustnego glikokortykosteroidu.

Obserwowano zmniejszenie mediany całkowitego zużycia glikokortykosteroidów w postaci doustnej od tygodnia 1. (mediana = dawka równoważna z 45 mg prednizonu [IQR: 35 – 60]) do miesiąca 6 (mediana = 7,5 mg [IQR: 4-10]), które następnie było utrzymywane w miesiącu 12. (mediana = 5 mg [IQR: 2-10]) i w miesiącu 18. (mediana = 5 mg [IQR: 1-5]).

Leczenie w okresie obserwacji

W trakcie całkowitego okresu trwania badania pacjenci otrzymywali od 4 do 28 wlewów produktu leczniczego MabThera (do 4,5 lat [53,8 miesiąca]). Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy MabThera w dawce do 375 mg/m² x 4, w przybliżeniu co 6 miesięcy, wedle ustaleń badacza. Łącznie 17 spośród 25 pacjentów (68%) otrzymało dodatkowe leczenie rytuksymabem w trakcie 6. miesiąca lub po 6. miesiącu aż do zamknięcia badania; 14 z tych 17 pacjentów otrzymało dodatkowe leczenie rytuksymabem między 6. a 18. miesiącem.

Tabela 21 Badanie WA25615 (PePRS) – Remisja w skali PVAS po 1, 2, 4, 6, 12 i 18 miesiącach

Wizyty w ramach badania	Liczba pacjentów z odpowiedzią w postaci remisji w skali PVAS* (odsetek odpowiedzi [%]) n=25	95% CI ^a
Miesiąc 1	0	0,0%, 13,7%
Miesiąc 2	1 (4,0%)	0,1%, 20,4%
Miesiąc 4	5 (20,0%)	6,8%, 40,7%
Miesiąc 6	13 (52,0%)	31,3%, 72,2%
Miesiąc 12	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%
Miesiąc 18	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%
* PVAS = 0 oraz zmniejszenie dawki glikokortykoidu do 0,2mg/kg mc./dobę (lub 10 mg/dobę, w zależności od tego, która z tych wartości jest mniejsza), w punkcie czasowym oceny. ^awyniki dotyczące skuteczności są eksploracyjne i dla tych punktów końcowych nie przeprowadzono formalnych badań statystycznych Leczenie produktem leczniczym MabThera (375 mg / m² x 4 infuzje) do 6. miesiąca prowadzone było w sposób identyczny dla wszystkich pacjentów. Leczenie w fazie obserwacji po 6. miesiącu prowadzone było według uznania badacza.		

Badania laboratoryjne

W całym okresie badania ADA rozwinęły się łącznie u 4/25 pacjentów (16%). Ograniczone dane wskazują, że nie obserwowano trendu w działaniach niepożądanych zgłaszanych u pacjentów z ADA.

Nie obserwowano widocznego trendu lub negatywnego wpływu obecności ADA na bezpieczeństwo stosowania lub skuteczność w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży z GPA i MPA.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego MabThera u dzieci w wieku < 2 lat z ciężką, aktywną postacią GPA lub MPA. Stosowanie u dzieci i młodzieży - patrz punkt 4.2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo w pęcherzycy zwykłej**Badanie PV 1 (Badanie ML22196)**

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z krótkotrwałą terapią małymi dawkami glikokortykoidu (prednizonu) były oceniane u pacjentów z nowo rozpoznaną pęcherzycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (74 pacjentów z pęcherzycą zwykłą [PV] i 16 pacjentów z pęcherzycą liściastą [PF]) w tym randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu z grupą kontrolną. Pacjenci byli w wieku od 19 do 79 lat i nie otrzymywali wcześniej leczenia z powodu pęcherzycy. W populacji z PV u 5 (13%) pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera i u 3 (8%) pacjentów z grupy otrzymującej standardowe leczenie prednizonem występowała choroba o nasileniu umiarkowanym, a u 33 (87%) pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera i u 33 (92%) pacjentów z grupy otrzymującej standardowe leczenie prednizonem występowała choroba o nasileniu ciężkim według kryteriów Harmana.

Stratyfikacja pacjentów uwzględniała wyjściowe nasilenie choroby (umiarkowane lub ciężkie) i pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do leczenia produktem leczniczym MabThera i małymi dawkami prednizonu lub standardowymi dawkami prednizonu. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczonej produktem leczniczym MabThera otrzymali początkowo wlew dożylny produktu leczniczego MabThera w dawce 1000 mg w dniu 1. badania w skojarzeniu z doustną dawką 0,5 mg/kg mc./dobę prednizonu, którą zmniejszano aż do całkowitego odstawienia w ciągu 3 miesięcy u

pacjentów z chorobą o nasileniu umiarkowanym lub doustną dawką 1 mg/kg mc./dobę prednizonu, którą zmniejszano aż do całkowitego odstawienia w ciągu 6 miesięcy u pacjentów z chorobą o nasileniu ciężkim oraz drugi wlew dożylny dawki 1000 mg w 15. dniu badania. Wlewy dawek podtrzymujących produktu leczniczego MabThera wynoszących 500 mg były podawane w miesiącach 12. i 18. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy otrzymującej prednizon w standardowych dawkach otrzymali początkowo doustną dawkę prednizonu wynoszącą 1 mg/kg mc./dobę, którą zmniejszano aż do całkowitego odstawienia w ciągu 12 miesięcy w przypadku pacjentów z chorobą o nasileniu umiarkowanym lub doustną dawkę prednizonu wynoszącą 1,5 mg/kg mc./dobę, którą zmniejszano aż do całkowitego odstawienia w ciągu 18 miesięcy w przypadku pacjentów z chorobą o nasileniu ciężkim. Pacjenci z grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera, u których doszło do nawrotu mogli otrzymać dodatkowy wlew produktu leczniczego MabThera w dawce 1000 mg w skojarzeniu z ponownie wprowadzonymi lub zwiększonymi dawkami prednizonu. Wlewy w leczeniu podtrzymującym i w leczeniu nawrotu były podawane nie wcześniej niż po upływie 16 tygodni od wcześniejszego wlewu.

Głównym celem badania była całkowita remisja (pełna epitelializacja oraz brak nowych i (lub) ustalonych zmian) po 24 miesiącach bez korzystania z terapii prednizonem przez co najmniej dwa miesiące (całkowita remisja bez leczenia przez ≥ 2 miesiące).

Wyniki Badania PV 1

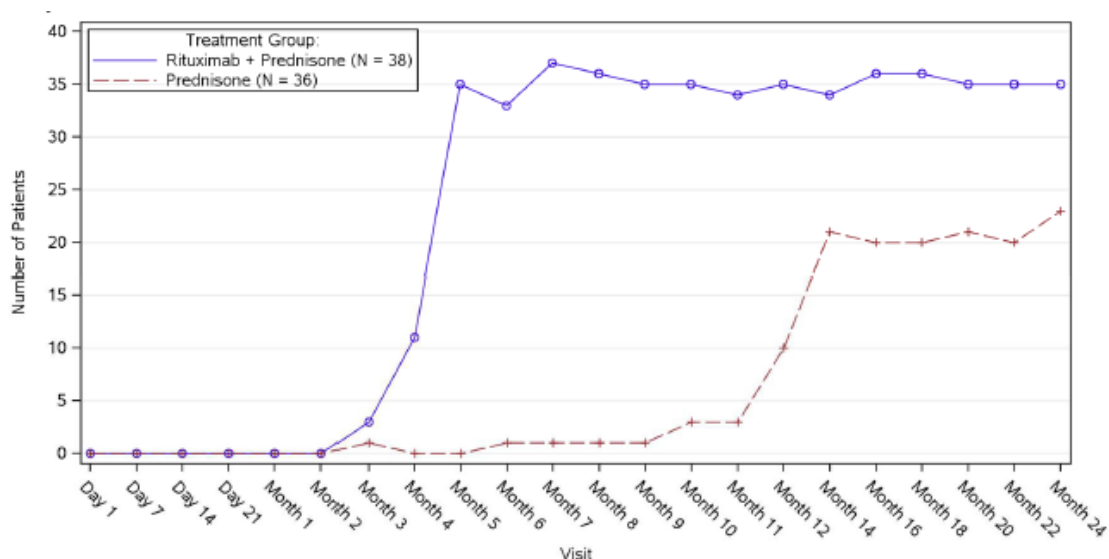
Badanie wykazało statystycznie istotne wyniki leczenia produktem leczniczym MabThera i małymi dawkami prednizonu w porównaniu z prednizonem podawanym w standardowych dawkach w odniesieniu do uzyskania całkowitej remisji bez leczenia trwającej ≥ 2 miesiące po 24 miesiącach u pacjentów z PV (patrz Tabela 22).

Tabela 22 Odsetek pacjentów z PV, którzy osiągnęli całkowitą remisję bez terapii korynkosteroidami trwającą przez co najmniej dwa miesiące po 24 miesiącach (populacja zgodna z zamiarem leczenia - PV)

	Rytuksymab + Prednizon N=38	Prednizon N=36	wartość p ^a	95% CI ^b
Liczba pacjentów z odpowiedzią (odsetek odpowiedzi [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	<0,0001	61,7% (38,4; 76,5)
^a wartość p na podstawie dokładnego testu Fishera z korektą mid-p				
^b 95% przedział ufności jest skorygowanym przedziałem Newcombe'a				

Liczba pacjentów otrzymujących rytuksymab w skojarzeniu z małą dawką prednizonu, bez prednizonu lub leczonych prednizonem w ramach terapii minimalnej (dawka dobową prednizonu 10 mg lub mniej) w porównaniu do pacjentów otrzymujących prednizon w dawce standardowej w 24-miesięcznym okresie leczenia wskazuje oszczędzający sterydy efekt produktu leczniczego MabThera (Rycina 4).

Rycina 4: Liczba pacjentów nie otrzymujących kortykosteroidów lub leczonych kortykosteroidami w ramach terapii minimalnej ($\leq 10\text{mg}/\text{dobę}$) w czasie



Retrospektywna post hoc ocena wyników badań laboratoryjnych

Łącznie 19/34 (56%) pacjentów z PV leczonych produktem leczniczym MabThera uzyskało po 18 miesiącach dodatni wynik badania na obecność ADA. Kliniczne znaczenie powstawania ADA u pacjentów leczonych z powodu PV jest niejasne.

Badanie PV 2 (Badanie WA29330)

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, podwójnie maskowanym, wielośrodkowym badaniu z aktywnym komparatorem, porównywano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego MabThera z mykofenolanem mofetylu (MMF) u pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego otrzymujących doustny prednizon w dawce 60-120 mg/dobę lub jego odpowiednik (1,0-1,5 mg/kg mc./dobę) w chwili przystąpienia do badania, stopniowo zmniejszany do dawki 60 lub 80 mg/dobę do dnia 1. Pacjenci mieli potwierdzone rozpoznanie PV w stopniu umiarkowanym do ciężkiego w ciągu ostatnich 24 miesięcy (definiowane jako całkowity wynik aktywności Pemphigus Disease Area Index (PDAI) ≥ 15).

Stu trzydziestu pięciu pacjentów zostało losowo przydzielonych do leczenia produktem leczniczym MabThera w dawce 1000 mg podawanej w dniu 1., dniu 15., tygodniu 24. i tygodniu 26. lub MMF podawanym doustnie w dawce 2 g/ dobę przez 52 tygodnie w połączeniu z prednizonem doustnym 60 lub 80 mg, docelowo zmniejszanym do dawki 0 mg/ dobę, tak aby całkowitą redukcję dawki uzyskać do 24. tygodnia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena skuteczności produktu leczniczego MabThera w porównaniu z MMF w osiągnięciu trwałej całkowitej remisji w 52 tygodniu. Całkowita remisja została zdefiniowana jako gojenie się zmian pod nieobecność nowych aktywnych zmian (tj. wynik aktywności PDAI równy 0) podczas stosowania 0 mg/dzień prednizonu lub równoważnika, i utrzymywanie tej odpowiedzi przez co najmniej 16 kolejnych tygodni, podczas 52-tygodniowego okresu leczenia.

Wyniki badania PV 2

Badanie wykazało wyższość produktu leczniczego MabThera nad MMF stosowanym w skojarzeniu z leczeniem malejącymi dawkami doustnych kortykosteroidów w osiągnięciu u pacjentów z PV całkowitej remisji bez leczenia kortykosteroidami przez ≥ 16 tygodni w 52 tygodniu (Tabela 23). Większość pacjentów z populacji mITT była nowo zdiagnozowana (74%), a 26% pacjentów miało rozpoznaną wcześniej i leczoną chorobę (czas trwania choroby ≥ 6 miesięcy).

Tabela 23 Odsetek pacjentów z PV, którzy osiągnęli trwałą całkowitą remisję, bez stosowania kortykosteroidów przez 16 tygodni lub dłużej, w 52 tygodniu (mITT, tj. zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem)

	MabThera (N=62)	MMF (N=63)	Różnica (95% CI)	Wartość p
Liczba odpowiedzi (odsetek odpowiedzi [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%, 45,15%)	<0,0001
Nowo zdiagnozowani pacjenci	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Pacjenci z rozpoznaną wcześniej chorobą	6 (42,9%)	2 (10,5%)		
MMF = Mykofenolan mofetylu. CI = Przedział ufności. Nowo zdiagnozowani pacjenci = czas trwania choroby < 6 miesięcy lub bez wcześniejszego leczenia PV Pacjenci z rozpoznaną wcześniej chorobą = czas trwania choroby ≥ 6 miesięcy i wcześniej leczoną Dla wartości p stosowano test Cochran-Mantel-Haenszela.				

Analiza wszystkich drugorzędowych parametrów (w tym skumulowanej doustnej dawki kortykosteroidów, całkowitej liczby zaostrzeń choroby i zmiany jakości życia zależnej od zdrowia, mierzonej za pomocą Wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych – Dermatology Life Quality Index) potwierdziła występowanie statystycznie znamiennych wyników dotyczących produktu leczniczego MabThera w porównaniu z MMF. Drugorzędowe punkty końcowe były kontrolowane w celu oceny wielokrotności porównań.

Ekspozycja na glikokortykosteroidy

Skumulowana dawka kortykosteroidów doustnych była znamiennej mniejsza u pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera. W grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera mediana (min, maks.) skumulowanej dawki prednizonu w 52 tygodniu wyniosła 2775 mg (450, 22180) w porównaniu do 4005 mg (900, 19920) w grupie pacjentów otrzymujących MMF (p=0,0005).

Zaostrzenie choroby

Całkowita liczba zaostrzeń choroby była znamiennej mniejsza w grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera w porównaniu do pacjentów otrzymujących MMF (odpowiednio 6 vs 44, p<0,0001). Ponadto w grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera mniej pacjentów miało co najmniej jedno zaostrzenie choroby (8,1% vs. 41,3%).

Wyniki badań laboratoryjnych

Do 52. tygodnia łącznie u 20/63 (31,7%) pacjentów z PV leczonych produktem leczniczym MabThera uzyskano dodatni wynik testu ADA (u 19 wywołane leczeniem i u 1 nasilone w wyniku leczenia). Nie było widocznego negatywnego wpływu obecności ADA na bezpieczeństwo lub skuteczność w Badaniu PV 2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chłoniaki nieziarnicze u dorosłych chorych

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej 298 pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi, którzy otrzymywali pojedyncze lub wielokrotne wlewy produktu leczniczego MabThera w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP (stosowane dawki produktu leczniczego MabThera mieściły się w zakresie od 100 do 500 mg/m²), ustalono że typowe populacyjne

wartości nieswoistego klirensu (CL_1), swoistego klirensu (CL_2) prawdopodobnie powstającego przy udziale limfocytów B lub komórek nowotworowych oraz objętość centralnego kompartmentu dystrybucji (V_1) wynosiły odpowiednio 0,14 l/dobę, 0,59 l/dobę oraz 2,7 l. Szacunkowa mediana końcowego czasu połowicznej eliminacji produktu leczniczego MabThera wynosiła 22 dni (zakres: 6,1 do 52 dni). Wyjściowy poziom komórek z ekspresją CD19 oraz rozmiar mierzalnych zmian nowotworowych był odpowiedzialny za część obserwowanej zmienności wartości CL_2 dla produktu leczniczego MabThera u 161 pacjentów, którzy otrzymywali 375 mg/m² w postaci wlewu dożylnego w 4 cotygodniowych dawkach. Pacjenci z wyższą liczbą komórek CD19-pozytywnych lub większymi zmianami nowotworowymi mieli wyższe wartości CL_2 . Jednocześnie znaczna część obserwowanej zmienności międzypacjenta pod względem CL_2 nie ulegała jednak redukcji, pomimo korekcji dotyczącej liczby komórek CD19 oraz wielkości zmian nowotworowych. Wartość V_1 zmieniała się w zależności od powierzchni ciała (BSA) oraz podawania terapii CHOP. Obserwowana zmienność V_1 (27,1% oraz 19,0%), wynikająca odpowiednio z różnych wartości powierzchni ciała (od 1,53 do 2,32 m²) oraz jednoczesnej chemioterapii według schematu CHOP, była względnie niewielka. Wiek, płeć, rasa oraz stan zdrowia według punktacji WHO nie miały wpływu na farmakokinetykę produktu leczniczego MabThera. Przeprowadzona analiza wskazuje, że korekcja dawki produktu leczniczego MabThera w zależności od wartości badanych zmiennych nie doprowadziłaby najprawdopodobniej do istotnej redukcji zmienności farmakokinetycznej leku.

Produkt leczniczy MabThera podawany w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m², 4-krotnie w odstępach tygodniowych, 203 pacjentom z chłoniakami nieziarniczymi, nieleczonym wcześniej produktem leczniczym MabThera, osiągnął średnie C_{max} po czwartym wlewie wynoszące 486 µg/ml (zakres: 77,5 do 996,6 µg/ml). Rytuksymab był wykrywalny w surowicy pacjentów po 3–6 miesiącach po zakończeniu ostatniego kursu leczenia.

Po podaniu produktu leczniczego MabThera w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m², 8-krotnie w odstępach tygodniowych, 37 pacjentom z chłoniakami nieziarniczymi, średnie C_{max} zwiększało się z każdym pomyślnie przeprowadzonym wlewem, wzrastając od wartości 243 µg/ml (zakres: 16–582 µg/ml) po pierwszym podaniu, aż do 550 µg/ml (zakres: 171–1177 µg/ml) po ósmym podaniu.

Profil farmakokinetyczny produktu leczniczego MabThera przy podawaniu 375 mg/m² w 6 wlewach w skojarzeniu z 6 kursami chemioterapii CHOP był podobny do obserwowanego przy monoterapii produktem leczniczym MabThera.

DLBCL/BL/BAL/BLL u dzieci

W badaniu klinicznym dotyczącym leczenia DLBCL/BL/BAL/BLL u dzieci, farmakokinetykę badano w podgrupie 35 pacjentów w wieku 3 lat i starszych. Farmakokinetyka była porównywalna w tych dwóch grupach wiekowych (≥ 3 do < 12 lat w porównaniu do ≥ 12 do < 18 lat). Po dwóch wlewach dożylnych produktu leczniczego MabThera w dawce 375 mg/m² w każdym z dwóch cykli indukcyjnych (cykle 1 i 2), po których podano jeden wlew dożylny produktu leczniczego MabThera w dawce 375 mg/m² w każdym z cykli konsolidacyjnych (cykle 3 i 4) maksymalne stężenie zaobserwowano po czwartym wlewie (cykl 2) przy średniej geometrycznej wynoszącej 347 µg/ml, po którym obserwowano niższe średnie geometryczne stężenia maksymalne (cykl 4: 247 µg/ml). Przy tym dawkowaniu stężenia minimalne zostały utrzymane (średnie geometryczne: 41,8 µg/ml (przed podaniem dawki w cyklu 2; po 1 cyklu), 67,7 µg/ml (przed podaniem dawki w cyklu 3; po 2 cyklach) i 58,5 µg/ml (przed podaniem dawki w cyklu 4; po 3 cyklach)). Mediana okresu półtrwania u pacjentów pediatrycznych w wieku 3 lat i starszych wyniosła 26 dni.

Charakterystyka farmakokinetyczna produktu leczniczego MabThera u pacjentów pediatrycznych z DLBCL/BL/BAL/BLL była podobna do zaobserwowanej u dorosłych pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi.

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki w populacji w wieku ≥ 6 miesiąca do < 3 roku życia, jakkolwiek predykcja populacyjnych danych farmakokinetycznych potwierdza, że ekspozycja systemowa (AUC, C_{min}) w tej grupie wiekowej jest porównywalna do grupy w wieku ≥ 3 roku życia

(Tabela 24). Mniejsza wyjściowa wielkość guza jest zależna od wyższej ekspozycji z powodu obniżonego, zależnego od czasu klirensu, jednakże ekspozycja systemowa, na którą mają wpływ różne wymiary guza pozostaje w zakresie wartości skutecznej i o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa ekspozycji.

Tabela 24: Przewidywane parametry farmakokinetyczne dla schematu dawkowania rytuksymabu u dzieci z DLBCL/BL/BAL/BL

Grupa wiekowa	≥ 6 miesięcy do < 3 lat	≥ 3 do < 12 lat	≥ 12 do < 18 lat
C _{min} (µg/ml)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
AUC _{cykle 1-4} (µg*doza/ml)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Wyniki prezentowane jako mediana (min – max); C_{min} przed podaniem dawki w cyklu 4.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Produkt leczniczy MabThera podawano w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała w pierwszym cyklu terapii, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała w kolejnych 5 cyklach, w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem u chorych na PBL. Średnie C_{max} (N=15) wynosiło 408 µg/ml (zakres: 97-764 µg/ml) po piątym podaniu w dawce 500 mg/m², a mediana czasu połowicznej eliminacji wynosiła 32 dni (zakres: 14 do 62 dni).

Reumatoidalne zapalenie stawów

Po dwóch podaniach produktu leczniczego MabThera w postaci infuzji dożylnej w dawce 1000 mg w odstępie dwóch tygodni średni końcowy okres półtrwania wynosił 20,8 dnia (zakres: 8,58–35,9 dnia), średni klirens układowy wynosił 0,23 l/dobę (zakres: 0,091–0,67 l/dobę), a średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła 4,6 l (zakres: 1,7–7,51 l). Podobne wartości średnie klirensu układowego i okresu półtrwania, odpowiednio 0,26 l/dobę i 20,4 dni, uzyskano w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji, przeprowadzonej z użyciem tych samych danych. W analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji stwierdzono również, że najistotniejszymi współzmiennymi wyjaśniającymi zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych są powierzchnia ciała i płeć. Po korekcie niwelującej różnicę powierzchni ciała u pacjentów płci męskiej stwierdzono większą objętość dystrybucji i szybszy klirens niż u kobiet. Nie uznano jednak, aby różnice właściwości farmakokinetycznych związane z płcią były istotne klinicznie, w związku z czym nie są konieczne zależne od płci korekty dawkowania. Nie są dostępne dane na temat właściwości farmakokinetycznych leku u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

Parametry farmakokinetyczne rytuksymabu były oceniane w czterech badaniach, po dożylnym podaniu dawek 500 mg i 1000 mg w 1. i 15. dniu. We wszystkich tych badaniach parametry farmakokinetyczne rytuksymabu były proporcjonalne do dawki w zakresie dawek badanych. Średnie C_{max} rytuksymabu w surowicy krwi po pierwszym wlewie dożylnym wynosiło od 157 do 171 µg/ml dla dawki 2 x 500 mg i wynosiło od 298 do 341 µg/ml dla dawki 2 x 1000 mg. Po drugim wlewie średnie C_{max} wynosiło od 183 do 198 µg/ml dla dawki 2 x 500 mg i wynosiło od 355 do 404 µg/ml dla dawki 2 x 1000 mg. Średni okres półtrwania wynosił od 15-16 dni dla grupy z dawką 2 x 500 mg i 17-21 dni dla grupy z dawką 2 x 1000 mg. Średnie C_{max} było o 16 do 19% wyższe po drugim wlewie w porównaniu do pierwszego wlewu dla obu dawek.

Parametry farmakokinetyczne rytuksymabu były oceniane, po dożylnym podaniu dawek 500 mg i 1000 mg w drugim cyklu leczenia. Średnie C_{max} rytuksymabu w surowicy krwi po pierwszym wlewie dożylnym wynosiło od 170 do 175 µg/ml dla dawki 2 x 500 mg i od 317 do 370 µg/ml dla dawki 2 x 1000 mg. Po drugim wlewie średnie C_{max} wynosiło 207 µg/ml dla dawki 2 x 500 mg i od 377 do 386 µg/ml dla dawki 2 x 1000 mg. Średni okres półtrwania po drugim wlewie drugiego cyklu wynosił

od 19 dni dla dawki 2 x 500 mg i 21-22 dni dla dawki 2 x 1000 mg. Parametry farmakokinetyczne dla rytuksymabu były porównywalne w czasie dwóch cykli.

Parametry farmakokinetyczne (PF) w populacji osób, które nie odpowiedziały wystarczająco na zastosowanie leków z grupy antagonistów TNF, u których stosowano taki sam schemat dawkowania (2 x 1000 mg, dożylnie, w odstępach 2 tygodni), były podobne, przy czym średnie maksymalne stężenie w surowicy wyniosło 369 mg/ml, a średni końcowy okres półtrwania wyniósł 19,2 dnia.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)

Dorośli

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki danych 97 pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń, którzy otrzymywali przez cztery tygodnie dawkę 375 mg/m² produktu leczniczego MabThera raz w tygodniu, obliczono szacunkową medianę okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącą 23 dni (zakres: 9–49 dni). Średni klirens i objętość dystrybucji rytuksymabu wynosiły odpowiednio 0,313 l/dobę (zakres: 0,116–0,726 l/dobę) i 4,50 l (zakres: 2,25–7,39 l). Maksymalne stężenie w ciągu pierwszych 180 dni (C_{max}), najniższe stężenie w dniu 180 (C₁₈₀) i łączne pole powierzchni pod krzywą w czasie 180 dni (AUC₁₈₀) wynosiły odpowiednio (mediana [zakres]): 372,6 (252,3–533,5) µg/ml; 2,1 (0–29,3) µg/ml; 10302 (3653–21874) µg/ml*dni. Parametry farmakokinetyczne rytuksymabu u dorosłych pacjentów z GPA i MPA wydają się być podobne do obserwowanych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Dzieci i młodzież

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki danych 25 dzieci (6–17 lat) z GPA i MPA, które otrzymywały przez cztery tygodnie dawkę 375 mg/m² produktu leczniczego MabThera raz w tygodniu, obliczono szacunkową medianę okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącą 22 dni (zakres: 11–42 dni). Średni klirens i objętość dystrybucji rytuksymabu wynosiły odpowiednio 0,221 l/dobę (zakres: 0,0996–0,381 l/dobę) i 2,27 l (zakres: 1,43–3,17 l). Maksymalne stężenie w ciągu pierwszych 180 dni (C_{max}), najniższe stężenie w dniu 180 (C₁₈₀) i łączne pole powierzchni pod krzywą w czasie 180 dni (AUC₁₈₀) wynosiły odpowiednio (mediana [zakres]): 382,8 (270,6–513,6) µg/ml; 0,9 (0–17,7) µg/ml; 9787 (4838–20446) µg/ml*dni. Parametry farmakokinetyczne rytuksymabu u dzieci i młodzieży z GPA lub MPA były podobne do parametrów farmakokinetycznych obserwowanych u dorosłych pacjentów z GPA lub MPA, po uwzględnieniu wpływu powierzchni ciała na parametry klirensu i objętości dystrybucji.

Pęcherzyca zwykła

Parametry farmakokinetyki (PK) u dorosłych pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) otrzymujących produkt leczniczy MabThera 1000 mg w dniach 1, 15, 168 i 182 podsumowano w tabeli 25.

Tabela 25 PK u dorosłych pacjentów z pęcherzycą zwykłą w Badaniu PV 2

Parametr	Cykl infuzji	
	Pierwszy cykl 1000 mg Dzień 1 i Dzień 15 N=67	Drugi cykl 1000 mg Dzień 168 i Dzień 182 N=67
Końcowy okres półtrwania (dni) Mediana (Zakres)	21,0 (9,3–36,2)	26,5 (16,4–42,8)
Klirens (l/dzień) Średnia (Zakres)	391 (159–1510)	247 (128–454)

Centralna objętość dystrybucji (l) Średnia (Zakres)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)
---	---------------------	---------------------

Po dwóch pierwszych podaniach rytuksymabu (w 1. i 15. dniu, odpowiadających cyklowi 1) parametry PK rytuksymabu u pacjentów z PV były podobne do parametrów u pacjentów z GPA/MPA i pacjentów z RZS. Po dwóch ostatnich podaniach (w dniu 168. i 182., odpowiadających cyklowi 2) klirens rytuksymabu zmniejszył się, podczas gdy centralna objętość dystrybucji pozostała niezmienną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rytuksymab wykazuje wysoką swoistość dla antygenu CD 20 występującego na limfocytach B. Badania toksyczności prowadzone na małpach *Cynomolgus* nie wykazały innych efektów farmakologicznych niż oczekiwane zmniejszenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej i tkance limfatycznej.

Przeprowadzono badania toksycznego wpływu leku na rozwój wewnątrzmaciczny na małpach *cynomolgus*, które otrzymywały go w dawce 100 mg/kg (w dniach ciąży od 20 do 50). Badania te nie wykazały oznak toksycznego wpływu rytuksymabu na płód. Stwierdzono jednak zależne od dawki, farmakologiczne obniżenie liczebności limfocytów B w narządach limfoidalnych i w organizmach płodów, utrzymujące się po urodzeniu, z towarzyszącym zmniejszeniem stężenia IgG u noworodków, których matki otrzymały lek. U tych zwierząt liczby limfocytów B wróciły do normy w ciągu 6 miesięcy od porodu, przy czym zaobserwowane zmiany nie wywarły niekorzystnego wpływu na reakcję na immunizację.

Nie przeprowadzano standardowych testów w celu badania właściwości mutagennych, jako że nie mają one zastosowania dla tej cząsteczki chemicznej. Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach mających na celu ustalenie działania rakotwórczego rytuksymabu.

Nie przeprowadzano specyficznych badań w celu określenia wpływu rytuksymabu na płodność. W ogólnych badaniach toksyczności u małp makaków nie zaobserwowano szkodliwego wpływu na narządy rozrodcze samców i samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian (E331)
Polisorbat 80 (E433)
Sodu chlorek
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH) (E524)
Kwas solny (do dostosowania pH) (E507)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie obserwowano niezgodności pomiędzy produktem leczniczym MabThera, a polichlorkiem winylu czy polietylenem, będących materiałami, z których wykonane są pojemniki lub zestawy do infuzji.

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, poza tymi wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
3 lata

Rozcieńczony produkt leczniczy

- Po aseptycznym rozcieńczeniu w roztworze chlorku sodu
Przygotowany do infuzji roztwór produktu leczniczego MabThera w 0,9% roztworze chlorku sodu zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 30 dni w temperaturze 2°C - 8°C i dodatkowo przez 24 godziny w temperaturze ≤ 30 °C.
- Po aseptycznym rozcieńczeniu w roztworze D-glukozy
Przygotowany do infuzji roztwór produktu leczniczego MabThera w 5% roztworze D-glukozy zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C i dodatkowo przez 12 godzin w temperaturze pokojowej.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, ustalenie czasu i warunków przechowywania przygotowanego roztworu przed użyciem należy do obowiązków osoby podającej lek i nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, chyba że rozcieńczenie leku miało miejsce w kontrolowanych i atestowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed działaniem światła słonecznego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka z bezbarwnego szkła borokrzemowego typu I z gumowym korkiem laminowanym fluorożywicą i aluminiowym uszczelnieniem z czerwonym plastikowym kapslem typu flip-off, zawierająca 100 mg rytuksymabu w 10 ml roztworu.
Opakowanie zawiera 2 fiolki.

MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka z bezbarwnego szkła borokrzemowego typu I z gumowym korkiem laminowanym fluorożywicą i aluminiowym uszczelnieniem z szarym plastikowym kapslem typu flip-off, zawierająca 500 mg rytuksymabu w 50 ml roztworu.
Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy MabThera dostarczany jest w jałowych, wolnych od konserwantów, pozbawionych substancji pirogennych, przeznaczonych do jednorazowego użycia fiolkach.

Do przygotowania produktu leczniczego MabThera należy użyć jałowej igły i strzykawki. Wymaganą objętość produktu leczniczego MabThera należy pobrać z fiolki z zachowaniem zasad aseptyki i rozpuścić do obliczonego stężenia wynoszącego 1 do 4 mg/ml rytuksymabu w jałowym, pozbawionym pirogenów pojemniku do przetoczeń, w roztworze do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu lub w roztworze do wstrzykiwań 5% D-glukozy w wodzie. W celu wymieszania roztworu, należy delikatnie obracać pojemnikiem, aby uniknąć spienienia zawartości. Należy zapewnić jałowość przygotowanego roztworu. Należy przestrzegać zasad aseptyki, ponieważ produkt nie zawiera konserwantów przeciwdrobnoustrojowych, ani substancji bakteriostatycznych. Przed

podaniem leków parenteralnie należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany do infuzji produkt leczniczy nie zawiera strąków i czy nie zmienił zabarwienia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
EU/1/98/067/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 maja 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MabThera 1400 mg roztwór do wstrzykiwań podskórnych

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 120 mg rytuksymabu.

Każda fiolka zawiera 1400 mg/11,7 ml rytuksymabu.

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty lub opalizujący, bezbarwny lub żółtawy płyn o pH 5,2 – 5,8 i osmolalności 300-400 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy MabThera stosuje się u dorosłych w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (ang. *Non-Hodgkin's lymphoma*, NHL):

Produkt leczniczy MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.

Produkt leczniczy MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Produkt leczniczy MabThera jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji (patrz punkt 4.4).

Przed każdym podaniem produktu leczniczego MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).

W przypadku chorych na chłoniaki nieziarnicze, którzy nie otrzymują produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.

Dawkowanie

Zalecana stała dawka produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych stosowana u pacjentów dorosłych wynosi 1400 mg niezależnie od powierzchni ciała pacjenta.

Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych wszyscy pacjenci muszą najpierw dożylnie otrzymać pełną dawkę produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wlewów dożylnych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, którzy nie mogli otrzymać jednej pełnej dawki produktu leczniczego MabThera we wlewie dożylnym, przed zmianą postaci leku powinni w kolejnych cyklach leczenia otrzymywać produkt leczniczy MabThera w postaci wlewu dożylnego aż do czasu podania pełnej dawki dożylniej. Zmiana postaci leku na podawaną podskórnie jest możliwa dopiero w drugim lub kolejnym cyklu leczenia.

Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zalecanej pacjentowi postaci (dożylniej lub podskórnej) i dawce.

Produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie w formie iniekcji podskórnej. Dawka 1400 mg przeznaczona jest do stosowania podskórnego, wyłącznie w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (NHL).

Nieziarnicze chłoniaki grudkowe

Terapia skojarzona

Zalecana dawka produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: w pierwszym cyklu produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m^2 powierzchni ciała, a następnie MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg/cykl przez nie więcej niż 8 kolejnych cykli.

Produkt leczniczy MabThera powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem chemioterapii, w stosownych przypadkach.

Leczenie podtrzymujące

- Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe

Zalecana dawka produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 1400 mg raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (w sumie 12 infuzji).

- Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie

Zalecana dawka produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi: 1400 mg raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (w sumie 8 infuzji).

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B

Produkt leczniczy MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka: w pierwszym cyklu produkt leczniczy MabThera w postaci wlewu dożylnego: 375 mg/m² powierzchni ciała następnie produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg na cykl w sumie do 8 cykli.

Produkt leczniczy MabThera jest podawany w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B.

Modyfikacje dawki podczas leczenia

Nie zaleca się redukcji dawki produktu leczniczego MabThera. W przypadku gdy produkt leczniczy MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy stosować standardowe redukcje dawki dla chemioterapeutycznych produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego MabThera u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Sposób podawania

Iniekcje podskórne:

Produkt leczniczy MabThera 1400 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany wyłącznie w iniekcji podskórnej w czasie około 5 minut. Igłę do iniekcji podskórnych należy umieścić na strzykawce bezpośrednio przed podaniem leku, co pozwoli zapobiec jej zatkanie.

Produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany podskórnie w brzuch. Nigdy nie należy podawać go w miejscach, w których występuje zaczerwienienie, tkliwość lub stwardnienie skóry oraz sińce, znamiona lub blizny.

Brak danych dotyczących podawania zastrzyku w inne miejsca ciała, dlatego należy podawać je wyłącznie w brzuch.

Podczas leczenia produktem leczniczym MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych inne produkty lecznicze podawane podskórnie najlepiej podawać w różne miejsca.

Jeśli podawanie iniekcji zostanie przerwane, można je wznowić w tym samym lub innym miejscu, w stosownych przypadkach.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, hialuronidazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Informacje zawarte w punkcie 4.4 dotyczą stosowania produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w zatwierdzonych wskazaniach, tj. *leczenie chłoniaka nieziarniczego (moc 1400 mg) oraz leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (moc 1600 mg)*. Informacje dotyczące innych wskazań znajdują się w ChPL MabThera w postaci podawanej dożylnie.

Stosowanie produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania klinicznego, opornych na chemioterapię lub w drugim lub kolejnym nawrocie po zastosowaniu chemioterapii nie powinno być zalecane, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, podawanych 1 raz w tygodniu.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Stosowanie produktu leczniczego MabThera może być związane ze zwiększonym ryzykiem występowania postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Pacjenci muszą być regularnie monitorowani w kierunku nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną, jeśli zaistnieją wskazania kliniczne.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórzną ocenę neurologiczną.

Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów, które mogą być niezauważone przez pacjenta (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiatryczne). Pacjentowi doradza się poinformowanie swoich partnerów lub opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sam sobie nie uświadamia.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy PML, konieczne jest trwałe przerwanie terapii produktem leczniczym MabThera.

W następstwie odtworzenia sprawności układu odpornościowego u pacjentów z immunosupresją i PML następuje stabilizacja lub nawet poprawa stanu pacjenta. Nie wiadomo czy wczesne wykrycie objawów PML i wstrzymanie leczenia produktem leczniczym MabThera może prowadzić do podobnej stabilizacji lub też poprawy stanu pacjenta.

Reakcje związane z wlewem/podawaniem leku

Stosowanie produktu leczniczego MabThera może wiązać się z występowaniem reakcji poinfuzyjnych/w miejscu wkłucia, które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości.

Opis reakcji, w których skład wchodzi zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza oraz reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości znajduje się poniżej. Nie są one związane z drogą podania i występują podczas leczenia obiema postaciami produktu.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu dożylnego produktu leczniczego MabThera. Należały do nich zdarzenia płucne, a w niektórych przypadkach szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i inne objawy (patrz punkt 4.8).

Ciężki zespół uwalniania cytokin charakteryzuje się nasiloną dusznością, często z występującym jednocześnie skurczem oskrzeli i niedotlenieniem, z towarzyszącą gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza, takimi jak hiperurykemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz ostra niewydolność oddechowa i zgon. Ostrej niewydolności oddechowej mogą towarzyszyć takie objawy jak śródmiąższowe nacieki płucne lub obrzęk, widoczne na zdjęciu RTG klatki piersiowej. Zespół ten najczęściej występuje podczas pierwszej lub dwóch pierwszych godzin od rozpoczęcia pierwszej infuzji. Pacjenci z niewydolnością oddechową w wywiadzie lub z naciekiem płuc spowodowanym przez nowotwór są szczególnie narażeni na powikłania i powinni być leczeni ze zwiększoną ostrożnością. U pacjentów, u których wystąpił ciężki zespół uwalniania cytokin, należy natychmiast przerwać infuzję (patrz punkt 4.2) i wdrożyć intensywne leczenie objawowe. Jako że po początkowej poprawie stanu klinicznego, może nastąpić pogorszenie, wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ścisłej obserwacji do czasu ustąpienia lub wykluczenia zespołu rozpadu guza i nacieku płucnego. W trakcie dalszego leczenia pacjentów, po całkowitym ustąpieniu cech i objawów, rzadko obserwowano ponowne wystąpienie zespołu uwalniania cytokin.

Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ($\geq 25 \times 10^9/l$) krążących komórek nowotworowych, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin, powinni być leczeni z zachowaniem szczególnej ostrożności. Pacjenci tacy powinni być ściśle obserwowani podczas podawania pierwszej infuzji dożylną. Należy rozważyć zmniejszenie szybkości podawania pierwszej infuzji leku u tych chorych lub podział dawki na dwa dni w pierwszym cyklu i w każdym kolejnym cyklu jeśli liczba limfocytów wciąż wynosi $>25 \times 10^9/l$.

Po dożylnym podaniu produktów białkowych obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych lub innych reakcji nadwrażliwości. W przeciwieństwie do zespołu uwalniania cytokin, typowe reakcje nadwrażliwości występują zazwyczaj podczas pierwszych minut po rozpoczęciu infuzji. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania produktu leczniczego MabThera. Kliniczne objawy reakcji anafilaktycznej mogą wydawać się podobne do klinicznych objawów zespołu uwalniania cytokin (opisanego powyżej). Reakcje przypisywane nadwrażliwości były zgłaszane rzadziej niż reakcje przypisywane uwalnianiu cytokin.

Pozostałe reakcje, zgłoszone w kilku przypadkach, obejmowały zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, obrzęk płuc oraz ostrą odwracalną małopłytkowość.

W związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia w trakcie infuzji produktu leczniczego MabThera należy rozważyć odstawienie leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed infuzją produktu leczniczego MabThera.

Różnego rodzaju działania niepożądane związane z infuzją zaobserwowano u 77% pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera w postaci infuzji dożylną (w tym zespół uwalniania cytokin z towarzyszącym niedociśnieniem tętniczym i skurczem oskrzeli u 10% pacjentów), patrz punkt 4.8. Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu infuzji produktu leczniczego MabThera i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz, czasami w razie konieczności, tlenu, dożylną infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Opis ciężkich objawów zespołu uwalniania cytokin zamieszczono powyżej.

W badaniach klinicznych działania niepożądane związane z podawaniem leku zaobserwowano u 50% pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych. Do reakcji występujących w okresie 24 godzin od podania iniekcji podskórnej należały głównie rumień, świąd, wysypka i reakcje w miejscu wkłucia, takie jak ból, obrzęk i zaczerwienienie. Objawy te były na ogół tymczasowe, o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (1. lub 2. stopnia) (patrz punkt 4.8).

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy MabThera podskórnie w badaniach klinicznych bardzo często występowały miejscowe reakcje skórne. Do zaobserwowanych objawów należał ból, obrzęk, stwardnienie, krwawienie, rumień, świąd i wysypka (patrz punkt 4.8). Niektóre miejscowe reakcje skórne występowały po upływie 24 godzin od podskórnego podania produktu leczniczego MabThera. Większość z nich miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowała bez specyficznego leczenia.

Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych wszyscy pacjenci muszą najpierw otrzymać pełną dawkę produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie. Największe ryzyko wystąpienia reakcji związanej z podaniem leku obserwuje się na ogół w pierwszym cyklu leczenia. Rozpoczęcie leczenia od podania produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie umożliwi skuteczniejsze złagodzenie niepożądanych reakcji poprzez spowolnienie lub przerwanie podawania infuzji.

Pacjenci, którzy nie mogli otrzymać jednej pełnej dawki produktu leczniczego MabThera w infuzji dożylniej, przed zmianą postaci leku powinni w kolejnych cyklach leczenia otrzymywać produkt leczniczy MabThera w postaci infuzji dożylniej, aż do czasu podania pełnej dawki dożylniej. Zmiana postaci leku na podawaną podskórnie jest możliwa dopiero w drugim lub kolejnym cyklu leczenia.

Podobnie jak w przypadku postaci podawanej dożylnie, produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych należy wykonać premedykację środkiem przeciwbólowym/przeciwgorączkowym i lekiem przeciwhistaminowym. Należy także rozważyć premedykację glikokortykosteroidami.

Pacjenci powinni znajdować się pod obserwacją przez minimum 15 minut od podania produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych. W przypadku pacjentów obarczonych wyższym ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości okres ten powinien być dłuższy.

Należy pouczyć pacjentów o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na silną reakcję nadwrażliwości lub zespół uwalniania cytokin w dowolnym momencie podczas podawania produktu.

Zaburzenia ze strony serca

U pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera stwierdzano występowanie dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak trzepotanie lub migotanie przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardiotoxyczną chemioterapię.

Toksyczność hematologiczna

Pomimo, że produkt leczniczy MabThera stosowany w monoterapii nie wywiera działania supresyjnego na szpik kostny, należy zachować ostrożność w przypadku chorych, u których liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi $< 1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek wynosi $< 75 \times 10^9/l$, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u takich pacjentów. Produkt leczniczy MabThera stosowano u 21 chorych po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u chorych z przypuszczalną zmniejszoną czynnością szpiku kostnego i nie obserwowano objawów toksycznego uszkodzenia ze strony szpiku kostnego.

Podczas terapii produktem leczniczym MabThera należy regularnie kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofili i płytek krwi.

Zakażenia

Podczas terapii produktem leczniczym MabThera mogą wystąpić ciężkie infekcje, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Produkt leczniczy MabThera nie powinien być stosowany u pacjentów z czynną, ciężką infekcją (np. gruźlica, sepsa i zakażenia oportunistyczne, patrz punkt 4.3).

Lekarz powinien zachować szczególną ostrożność, rozważając zastosowanie produktu leczniczego MabThera u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi infekcjami oraz u pacjentów ze schorzeniami zasadniczymi, które mogłyby predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich infekcji (patrz punkt 4.8).

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera, łącznie z przypadkami piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym MabThera, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV [HBsAg i (lub) HBcAb], przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego MabThera do obrotu stwierdzono bardzo rzadkie przypadki progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z NHL (patrz punkt 4.8). Większość pacjentów otrzymywała produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

Po zastosowaniu rytuksymabu stwierdzono przypadki enterowirusowego zapalenia opon i mózgu, w tym przypadki śmiertelne.

Fałszywie ujemne wyniki badań serologicznych w diagnostyce zakażeń

Ze względu na ryzyko fałszywie ujemnych wyników badań serologicznych w diagnostyce zakażeń, należy rozważyć użycie alternatywnych narzędzi diagnostycznych w przypadku pacjentów zgłaszających się z objawami wskazującymi na występowanie rzadkiej choroby zakaźnej, np. wywołanej przez wirus Zachodniego Nilu lub neuroboreliozy.

Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa uodparniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem leczniczym MabThera u pacjentów z NHL i szczepionki zawierające żywe wirusy nie są zalecane. Pacjenci leczeni produktem leczniczym MabThera mogą otrzymywać szczepionki zabite; jednakże odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W nierandomizowanym badaniu pacjenci z chłoniakiem nieziarniczym niskiego stopnia w fazie wznowy, którzy otrzymywali produkt leczniczy MabThera w monoterapii w porównaniu z grupą zdrowych, nieleczonych osób wykazywali niższy stopień odpowiedzi na szczepienia przypominające z antygenem tężca (16% w porównaniu do 81%) i neoantygenem hemocyjaniny (ang. *Keyhole Limpet Haemocyanin*, KLH) (4% w porównaniu do 69% biorąc pod uwagę >2-krotny wzrost miana przeciwciał).

Średnie miano przeciwciał w odniesieniu do zestawu antygenów (paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy) utrzymywało się na tym samym poziomie co przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej przez 6 miesięcy po leczeniu produktem leczniczym MabThera.

Reakcje skórne

Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z produktem leczniczym MabThera, leczenie produktem leczniczym MabThera powinno być na stałe przerwane.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 7,02 mg polisorbatu 80 w każdej fiole 15 ml, co odpowiada 0,6 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące interakcji produktu leczniczego MabThera z innymi lekami.

Równoczesne stosowanie produktu leczniczego MabThera nie wpływa na parametry farmakokinetyczne fludarabiny ani cyklofosfamidu. Ponadto nie stwierdzono zauważalnego wpływu fludarabiny i cyklofosfamidu na parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego MabThera.

U pacjentów, u których obecne są ludzkie przeciwciała przeciwko przeciwciałom mysim (HAMA) lub przeciwciała przeciwko lekowi (ADA), po podaniu innych przeciwciał monoklonalnych w celach diagnostycznych lub leczniczych mogą wystąpić reakcje alergiczne lub nadwrażliwości.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Ze względu na długie utrzymywanie się rytuksymabu w organizmie pacjentów z obniżoną liczbą limfocytów B, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia produktem leczniczym MabThera.

Ciąża

Wiadomo, że immunoglobuliny klasy IgG przenikają przez barierę łożyskową.

W badaniach klinicznych nie oceniano liczby limfocytów B u ludzkich noworodków po stosowaniu produktu leczniczego MabThera u matek. Nie ma odpowiednich i dobrze kontrolowanych danych pochodzących z badań przeprowadzonych wśród ciężarnych, jednakże u niektórych noworodków matek poddanych działaniu produktu leczniczego MabThera podczas ciąży odnotowano przejściowe zmniejszenie liczby limfocytów B oraz limfocytopenię. Podobne objawy zaobserwowano w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3). Z tych powodów produkt leczniczy MabThera nie powinien być stosowany u kobiet ciężarnych z wyłączeniem przypadków, w których możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Ograniczone dane dotyczące wydalania rytuksymabu do mleka matki wskazują na bardzo małe stężenia rytuksymabu w mleku (względna dawka dla niemowląt mniejsza niż 0,4%). W nielicznych przypadkach obserwacji niemowląt karmionych piersią opisano prawidłowy wzrost i rozwój do wieku 2 lat. Jednakże, ponieważ dane te są ograniczone, a długoterminowy wpływ na niemowlęta karmione piersią pozostaje nieznany, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia rytuksymabem i optymalnie przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem.

Płodność

Badania na zwierzętach nie ujawniły szkodliwego wpływu rytuksymabu ani ludzkiej humanizowanej hialuronidazy (rHuPH20) na narządy rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego MabThera na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn, chociaż profil aktywności farmakologicznej i opisywanych dotychczas działań niepożądanych wskazuje, że produkt leczniczy MabThera nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Informacje podane w bieżącym punkcie dotyczą stosowania produktu leczniczego MabThera we wskazaniach onkologicznych.

Informacje dotyczące wskazań autoimmunologicznych znajdują się w ChPL produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych podczas badań klinicznych był zbliżony do obserwowanego dla leku w postaci podawanej dożylnie, za wyjątkiem miejscowych reakcji skórnych. Miejscowe reakcje skórne występowały bardzo często u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera podskórnie. W badaniu 3. fazy SABRINA (BO22334) reakcje skórne zgłoszono u 20% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera podskórnie. Najczęściej występującymi miejscowymi reakcjami skórnymi był rumień (13%), ból w miejscu wkłucia (7%) i obrzęk w miejscu wkłucia (4%). Zdarzenia niepożądane po podaniu podskórnym były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego wystąpiła miejscowa reakcja skórna 3. stopnia (wysypka w miejscu wkłucia) po zastosowaniu pierwszej dawki produktu leczniczego MabThera podskórnie (Cykl 2). Miejscowe reakcje skórne jakiegokolwiek stopnia w ramieniu badania, w którym pacjenci otrzymywali produkt leczniczy MabThera podskórnie występowały najczęściej podczas pierwszego cyklu, następnie podczas drugiego cyklu, a ich częstość malała z każdym kolejnym wstrzyknięciem.

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej podskórnie

Ryzyko wystąpienia ostrych reakcji związanych z podaniem produktu leczniczego MabThera w postaci podskórnej oceniono w dwóch otwartych badaniach z udziałem chorych na chłoniaka nieziarniczego grudkowego podczas fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego (SABRINA/BO22334) oraz podczas fazy leczenia podtrzymującego (SparkThera/BP22333). W badaniu SABRINA ciężkie reakcje związane z podaniem leku (≥ 3 . stopnia) zgłoszono u dwóch pacjentów (2%) po podaniu produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych. Były to wysypka 3. stopnia w miejscu wkłucia oraz suchość w jamie ustnej.

W badaniu SparkThera nie zgłoszono ciężkich reakcji związanych z podaniem leku.

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie

Doświadczenie dotyczące pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera w leczeniu chłoniaków nieziarniczych i przewlekłej białaczki limfocytowej został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach porejestacyjnych typu PMS (ang. *Post-marketing surveillance*). U tych pacjentów w leczeniu stosowano produkt leczniczy MabThera albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią.

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) leku u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1% po 8 dawkach produktu leczniczego MabThera.

Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych ciężkich działań niepożądanych zalicza się:

- działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwalniania cytokin i zespołem lizy guza), patrz punkt 4.4.
- infekcje, patrz punkt 4.4.
- zaburzenia sercowo-naczyniowe, patrz punkt 4.4.

Do innych odnotowanych ciężkich działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową (PML) (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych dla produktu leczniczego MabThera w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w Tabeli 1. Występowanie zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości kolejność wymienionych działań niepożądanych podana jest zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”, patrz przypisy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 Działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem leczniczym MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią.

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli	posocznica, +zapalenie płuc, +infekcje z gorączką, +półpasiec, +zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, +zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B ¹		ciężkie infekcje wirusowe ² , zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>	postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	enterowirusowe zapalenie opon i mózgu ^{2, 3}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia	niedokrwistość, + pancytopenia, +granulocytopenia	zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia		przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy ⁴	późna neutropenia ⁴
Zaburzenia układu immunologicznego	działania niepożądane związane z wlewem ⁵ , obrzęk naczyniowo-ruchowy	nadwrażliwość		anafilaksja	zespół lizy guza, zespół uwalniania cytokin ⁵ , choroba posurowicza,	związana z wlewem ostra odwracalna małopłytkowość ⁵
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia				

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne			depresja, nerwowość			
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsennność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój	zaburzenia smaku		neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzowego ⁶	neuropatia nerwów czaszkowych , utrata innych zmysłów ⁶
Zaburzenia oka		zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek			ciężka utrata widzenia ⁶	
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne, ból ucha				utrata słuchu ⁶
Zaburzenia serca		+zawał serca ^{5, 7} , arytmia, +migotanie przedsionków, tachykardia, +zaburzenia serca	+niewydolność lewokomorowa, +częstoskurcz nadkomorowy, +częstoskurcz komorowy, +dławica piersiowa, +niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia	ciężkie zaburzenia serca ^{5, 7}	niewydolność serca ^{5, 7}	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie			zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklas tyczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiercia		skurcz oskrzeli ⁵ , choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmoczony kaszel, nieżyt nosa	astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja	śródmiaższo wa choroba płuc ⁸	niewydolność oddechowa ⁵	nacieki płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła	powiększenie obwodu brzucha		perforacja żołądka lub jelit ⁸	

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, +łysienie	pokrzywka, potliwość, poty nocne, +choroby skóry			poważne reakcje skórne o typie pęcherzowy m, zespół Stevensa- Johnsona, martwica toksyczno- rozplywna naskórka (zespół Lyella) ⁸	
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek ⁵	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy	ból w obrębie guza, zaczernienie , złe samopoczucie, zespół przeziębienia, +zmęczenie, +dreszcze, +niewydolność wielonarządowa ⁵	ból w miejscu wkłucia			
Badania diagnostyczne	obniżony poziom IgG					

W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniało działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych symbolem „+”, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane ($\geq$ stopnia 3 wg kryteriów toksyczności NCI). Odnotowano jedynie najwyższe częstości występowania obserwowane w badaniach

¹ w tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu R-FC w u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL

² patrz również poniżej, punkt „Zakażenia”

³ obserwowane po wprowadzeniu do obrotu

⁴ patrz również poniżej punkt „Hematologiczne działania niepożądane”

⁵ patrz również poniżej punkt „Działania niepożądane związane z wlewem”. Przypadki zakończone zgonem zgłaszane rzadko

⁶ objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii nerwów czaszkowych. Pojawiały się w różnym okresie, nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym MabThera

⁷ obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem

⁸ w tym przypadki zakończone zgonem

Niżej wymienione jednostki zostały odnotowane jako działania niepożądane podczas badań klinicznych, przy czym stwierdzono zbliżoną lub mniejszą częstość występowania w ramieniu terapeutycznym produktu leczniczego MabThera w porównaniu z ramionami kontrolnymi: toksyczność hematologiczna, zakażenia związane z neutropenią, zakażenia dróg moczowych, zaburzenia czucia, gorączka.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych dotyczących produktu

lecniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie, najczęściej podczas pierwszego wlewu i zazwyczaj w czasie od jednej do dwóch godzin od jego rozpoczęcia. Na objawy te składały się głównie gorączka, dreszcze oraz sztywność mięśniowa. Do innych objawów zaliczono zaczerwienienie twarzy, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wymioty, nudności, pokrzywkę/wysypkę, zmęczenie, ból głowy, podrażnienie gardła, nieżyt nosa, świąd, ból, tachykardię, nadciśnienie, spadek ciśnienia, duszność, dyspepsję, osłabienie i cechy zespołu lizy guza. Ciężkie działania niepożądane związane z wlewem (takie jak skurcz oskrzeli czy spadek ciśnienia) wystąpiły w nie więcej niż 12% przypadków. Dodatkowymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w niektórych przypadkach były: zawał serca, migotanie przedsionków, obrzęk płuc i ostra odwracalna trombocytopenia. Nasilenie uprzednio istniejących chorób serca, takich jak dławica piersiowa lub zastoinowa niewydolność krążenia czy ciężkie zaburzenia ze strony serca (niewydolność serca, zawał serca, migotanie przedsionków), obrzęk płuc, niewydolność wielonarządowa, zespół lizy guza, zespół uwalniania cytokin, niewydolność nerek i niewydolność oddechowa rejestrowane były z mniejszą lub nieokreśloną częstością. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie po kolejnych infuzjach i wynosi <1% pacjentów w 8. cyklu leczenia produktem leczniczym MabThera (lub zawierającym produkt leczniczy MabThera).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Produkt leczniczy MabThera powoduje spadek liczby limfocytów B u około 70-80% pacjentów, przy czym obniżenie poziomu immunoglobulin w surowicy występuje u mniejszości pacjentów.

W badaniach randomizowanych odnotowano większą częstość występowania półpaśca oraz zakażeń miejscowych wywołanych przez drożdżaki w ramieniu zawierającym produkt leczniczy MabThera. Ciężkie zakażenia obserwowano u około 4% pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera w monoterapii. Większa częstość występowania wszystkich rodzajów zakażeń, w tym zakażeń stopnia 3. i 4., w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowana była podczas leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera w okresie do 2 lat. Nie stwierdzono skumulowanej toksyczności dotyczącej zakażeń w ciągu 2 lat leczenia. Ponadto podczas leczenia produktem leczniczym MabThera odnotowano również inne poważne zakażenia wirusowe, zarówno nowe, reaktywowane, jak i ich zaostrzenia, z których część zakończyła się zgonem. Większość pacjentów otrzymywała produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub jako część leczenia polegającego na przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Przykładami wyżej wymienionych ciężkich zakażeń wirusowych są zakażenia wywołane przez wirusy z grupy Herpes (wirus cytomegalii, wirus ospy wietrznej-półpaśca oraz wirus opryszczki), wirus JC (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML)), enterowirus (zapalenie opon i mózgu) oraz wirus zapalenia wątroby typu C (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych zgłaszano również przypadki zakończonej zgonem PML, które występowały po progresji choroby i ponownym leczeniu. Obserwowane były przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, które występowały najczęściej u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z cytotoksyczną chemioterapią. Wśród pacjentów z istniejącym uprzednio mięsakiem Kaposiego poddanych działaniu produktu leczniczego MabThera obserwowano progresję nowotworu. Przypadki te wystąpiły u osób z niezatwierdzonymi wskazaniami, a większość pacjentów była HIV dodatnia.

Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego

W badaniach klinicznych, w których stosowano produkt leczniczy MabThera w monoterapii w okresie 4 tygodni, nieprawidłowości hematologiczne występowały u mniejszości pacjentów i były zazwyczaj łagodne i odwracalne. Ciężką neutropenię (stopnia 3. i 4.) odnotowano u 4,2%, niedokrwistość u 1,1%, a małopłytkowość u 1,7% pacjentów. Podczas leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera trwającego do 2 lat leukopenia (5% wobec 2%, stopień 3. i 4.) oraz neutropenia (10% wobec 4%, stopień 3. i 4.) odnotowywane były z większą częstością niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania małopłytkowości była mała (<1%, stopień 3. i 4.) i nie różniła się pomiędzy ramionami terapeutycznymi. W czasie trwania leczenia w badaniach dotyczących produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z chemioterapią, leukopenia stopnia 3. i 4. (R-CHOP 88% wobec CHOP 79%), neutropenia (R-CVP 24% wobec CVP 14%; R-CHOP 97% wobec CHOP 88%) były zwykle raportowane częściej niż w przypadku stosowania samej chemioterapii. Większa częstość

występowania neutropenii u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera oraz chemioterapię nie była jednak związana z częstszym występowaniem zakażeń i zarażeń pasożytniczych w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko chemioterapią. Nie stwierdzono różnic w częstościach występowania niedokrwistości. Odnotowano kilka przypadków późnej neutropenii, występującej ponad 4 tygodnie od daty ostatniego wlewu produktu leczniczego MabThera.

W badaniach dotyczących stosowania produktu leczniczego MabThera u pacjentów z makroglobulinemią

Waldenströma obserwowano przemijające zwiększenie poziomu przeciwciał IgM w wyniku iniekcji leczenia, co można łączyć z nadmierną lepkością surowicy i związanymi z tym objawami.

Przemijające zwiększenie poziomu IgM powracało zazwyczaj do wartości, co najmniej takich jak wyjściowe, w ciągu 4 miesięcy.

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego zaobserwowano u 18,8% pacjentów, przy czym najczęściej zgłaszanymi działaniami były spadek ciśnienia i nadciśnienie. Odnotowano przypadki arytmii stopnia 3. i 4. (w tym częstoskurcz nadkomorowy i komorowy) oraz dławicy piersiowej, występujących podczas wlewu. Podczas leczenia podtrzymującego, częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych stopnia 3. i 4. była porównywalna pomiędzy pacjentami leczonymi produktem leczniczym MabThera i grupą kontrolną. Zdarzenia serca zaliczane do ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym migotanie przedsionków, zawał serca, niewydolność lewokomorowa oraz niedokrwienie mięśnia sercowego) odnotowano u 3% pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera, w porównaniu z <1% w grupie kontrolnej. W badaniach oceniających stosowanie produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania arytmii stopnia 3. i 4., głównie arytmii nadkomorowych takich jak częstoskurcz oraz trzepotanie/migotanie przedsionków, była wyższa w grupie otrzymującej R-CHOP (14 pacjentów, 6,9%) niż w grupie CHOP (3 pacjentów, 1,5%). Wszystkie przypadki arytmii wystąpiły w kontekście wlewu produktu leczniczego MabThera lub były związane z predysponującymi stanami, takimi jak gorączka, zakażenie i ostry zawał serca lub istniejącymi wcześniej chorobami układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami R-CHOP i CHOP dotyczących częstości występowania innych zdarzeń sercowych stopnia 3. i 4., w tym niewydolności serca, chorób mięśnia sercowego oraz objawów choroby wieńcowej.

Układ oddechowy

Zgłoszono przypadki śródmiąższowej choroby płuc, niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia układu nerwowego

W okresie terapii (faza leczenia indukcyjnego, podczas której podawano R-CHOP przez nie więcej niż 8 cykl), u czterech pacjentów (2%) otrzymujących R-CHOP (wszyscy z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego) w pierwszym cyklu leczenia wystąpiły epizody zatorowo-zakrzepowe w obrębie naczyń mózgowych. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w częstości występowania innych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Dla porównania, u trzech pacjentów (1,5%) z grupy CHOP wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, pojawiające się w każdym z przypadków w okresie obserwacji.

Odnotowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) / zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS). Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały zaburzenia widzenia, ból głowy, napady padaczkowe i zmiany stanów świadomości, związane lub niezwiązane z nadciśnieniem tętniczym. Diagnoza PRES/RPLS wymaga potwierdzenia za pomocą neuroobrazowania. Odnotowane przypadki wystąpiły u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka PRES/RPLS, w tym ukrytymi chorobami, nadciśnieniem tętniczym, leczeniem immunosupresyjnym i (lub) chemioterapią.

Zaburzenia żołądka i jelit

W grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera w leczeniu chłoniaków nieziarniczych odnotowano perforację żołądka lub jelit, prowadzącą w niektórych przypadkach do

zgonu. W większości z tych przypadków produkt leczniczy MabThera podawany był w skojarzeniu z chemioterapią.

Poziomy IgG

W badaniach klinicznych oceniających leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie produktem leczniczym MabThera, po wprowadzeniu leczenia średnie poziomy IgG utrzymywały się na poziomie niższym od dolnej granicy normy (DGN) (<7 g/l), zarówno w grupie kontrolnej, jak i grupie MabThera. W grupie kontrolnej średnie poziomy IgG zwiększały się następnie do poziomu przekraczającego DGN, natomiast w grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera utrzymywały się na stałym poziomie. Odsetek pacjentów ze stężeniem IgG poniżej DGN wynosił ok. 60% w grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera przez cały, dwuletni okres leczenia, podczas gdy w grupie kontrolnej zmniejszał się (36% po 2 latach).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki toksycznej nekrolicy naskórka oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Subpopulacje pacjentów - monoterapia produktem leczniczym MabThera

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsi):

Częstość występowania działań niepożądanych wszystkich stopni i tych w stopniu 3 i 4 była porównywalna u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych (poniżej 65 lat).

Pacjenci z dużą masą guza:

U pacjentów z guzem o znacznej masie (bulky disease) obserwowano częstsze występowanie działań niepożądanych leku stopnia 3. i 4. niż u pacjentów z innymi postaciami choroby (25,6% wobec 15,4%). Częstość występowania działań niepożądanych dowolnego stopnia była zbliżona w obu grupach.

Kolejne cykle leczenia:

Odsetek pacjentów zgłaszających wystąpienie dowolnych działań niepożądanych i działań niepożądanych 3 i 4 stopnia podczas kolejnych cykli leczenia produktem leczniczym MabThera był podobny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Ograniczone dane dotyczące stosowania wyższych niż zatwierdzone dawek produktu leczniczego MabThera do stosowania dożylnego pochodzą z badań klinicznych. Największą przebadaną u ludzi dożylną dawką produktu leczniczego MabThera jest 5000 mg (2250 mg/m^2). Dawka ta została zbadana w badaniu z eskalacją dawki u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych zagrożeń dla bezpieczeństwa.

W przypadku przedawkowania leku należy natychmiast przerwać podawanie wlewu i prowadzić ścisłą obserwację pacjenta.

Trzem pacjentom w badaniu SABRINA (BO22334) nieumyślnie podano dożylnie produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w dawce maksymalnie 2780 mg bez nieprzewidzianych reakcji.

Należy ściśle obserwować pacjentów, u których wystąpiło przedawkowanie lub pomyłka w leczeniu.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono pięć przypadków przedawkowania produktu leczniczego MabThera. Trzech przypadków nie zgłoszono jako zdarzenie niepożądane. Natomiast dwa zdarzenia niepożądane, które były zgłaszane, dotyczyły objawów grypopodobnych po dawce 1,8 g rytuksymabu i zakończonej zgonem z powodu niewydolności oddechowej po dawce 2 g rytuksymabu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i przeciwciała skoniugowane z lekami, kod ATC: L01FA01

Produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji.

Mechanizm działania

Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B.

Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchnią. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.

Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcγ, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Działania farmakodynamiczne

Ilość obwodowych limfocytów B ulegała obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu leczniczego MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznanych za prawidłowe rozpoczynał się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji produktu leczniczego MabThera w dawce 1000 mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy produkt leczniczy MabThera jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych u chorych na chłoniaki nieziarnicze

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej podskórnie u chorych na chłoniaki nieziarnicze opiera się na danych z badania klinicznego fazy III (SABRINA BO22334) z udziałem pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz badania fazy Ib mającego na celu ustalenie/potwierdzenie dawki (SparkThera BP22333) z udziałem pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Wyniki badania BP22333 przedstawiono w punkcie 5.2.

Badanie BO22334 (SABRINA)

Dwuetapowe, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane, randomizowane badanie fazy III typu non-inferiority z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym, porównujące parametry farmakokinetyczne, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej podskórnie w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP lub CVP do produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP lub CVP.

Celem pierwszego etapu było potwierdzenie ustalonej dawki rytuksymabu podawanej podskórnie, która pozwala uzyskać stężenie C_{min} produktu leczniczego MabThera podawanego podskórnie w surowicy porównywalne do uzyskiwanego po zastosowaniu produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie, podczas terapii indukcyjnej co 3 tygodnie (patrz punkt 5.2). Do pierwszego etapu włączono wcześniej nieleczonych pacjentów ($n=127$), z chłoniakiem grudkowym (FL) w stopniu 1, 2 lub 3a z dodatnim antygenem CD20.

Celem drugiego etapu było dostarczenie dalszych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w postaci podskórnej w porównaniu do rytuksymabu podawanego dożylnie, po zastosowaniu dawki podskórnej 1400 mg, która została ustalona w pierwszym etapie badania. Do drugiego etapu badania zostali włączeni wcześniej nieleczeni pacjenci z chłoniakiem grudkowym (FL) w stopniu 1, 2 lub 3a z dodatnim antygenem CD20, ($n=283$).

Schemat badania był taki sam w obydwu etapach badania a pacjenci byli randomizowani do dwóch grup:

- Produkt leczniczy MabThera w postaci podawanej podskórnie ($n= 205$): w pierwszym cyklu podawano produkt leczniczy MabThera dożylnie, a następnie przez 7 cykli produkt leczniczy MabThera w postaci podawanej podskórnie w skojarzeniu z nie więcej niż 8 cyklami chemioterapii wg schematu CHOP lub CVP co 3 tygodnie.
Produkt leczniczy MabThera w postaci podawanej dożylnie stosowano w standardowej dawce wynoszącej 375 mg/m² powierzchni ciała.
Produkt leczniczy MabThera w postaci podawanej podskórnie stosowano w stałej dawce wynoszącej 1400 mg.
Pacjenci, u których wystąpiła przynajmniej częściowa odpowiedź na leczenie otrzymywali produkt leczniczy MabThera podskórnie w ramach terapii podtrzymującej raz na 8 tygodni przez 24 miesiące.
- Produkt leczniczy MabThera w postaci podawanej dożylnie ($n= 205$): 8 cykli z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie w skojarzeniu z nie więcej niż 8 cyklami chemioterapii wg schematu CHOP lub CVP co 3 tygodnie.
Produkt leczniczy MabThera w postaci podawanej dożylnie stosowano w standardowej dawce wynoszącej 375 mg/m².
Pacjenci, u których wystąpiła przynajmniej częściowa odpowiedź na leczenie otrzymywali produkt leczniczy MabThera dożylnie w ramach terapii podtrzymującej raz na 8 tygodni przez 24 miesiące.

Odsetki odpowiedzi na podstawie analizy danych 410 pacjentów biorących udział w 1. i 2. etapie badania SABRINA przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Wyniki dotyczące skuteczności dla badania SABRINA (BO22334) (populacja ITT ang. *Intent to Treat Population*)

		Etap 1 i 2 N=410	
		Rytuksymab w postaci dożylniej (n = 205)	Rytuksymab w postaci podskórnej (n = 205)
ORR^a	Estymator punktowy	84,9% (n = 174)	84,4% (n = 173)
	95% CI	[79,2%, 89,5%]	[78,7%, 89,1%]
CRR	Estymator punktowy	31,7% (n = 65)	32,2% (n = 66)
	95% CI	[25,4%, 38,6%]	[25,9%, 39,1%]
PFS^b	Odsetek chorych z PFS	34,6% (n = 71)	31,7% (n = 65)
	Ryzyko względne (95% CI)	0,90 [0,64%, 1,26%]	

ORR – Odsetek Odpowiedzi (ang. *Overall Response Rate*)

CRR – Odsetek Odpowiedzi Całkowitych (ang. *Complete Response Rate*)

PFS – Przeżycie wolne od progresji (ang. *Progression-Free Survival*) (proporcja do zdarzenia, progresji choroby/nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny)

^a – w momencie zakończenia leczenia indukcyjnego

^b – w momencie analizy końcowej (mediana okresu obserwacji wynosi 58 miesięcy)

Wyniki wstępnej analizy wykazały, że odsetki odpowiedzi w podgrupach w zależności od BSA, chemioterapii i płci nie były znacząco różne od populacji ITT.

Immunogenność

Dane z programu badawczego produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej podskórnie wskazują, że powstawanie przeciwciał przeciwko rytuksymabowi po podaniu podskórnym jest porównywalne do obserwowanego po podaniu dożylnym. W badaniu SABRINA (BO22334) częstość występowania w reakcji na leczenie przeciwciał przeciwko rytuksymabowi było niskie i podobne w grupach otrzymujących postać dożylną i podskórną leku (1,9% vs. 2% odpowiednio). Częstość występowania przeciwciał przeciw rHuPH20 (rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie) wynosiła 8% w grupie otrzymującej postać dożylną, w porównaniu do 15% w grupie, otrzymującej postać podskórną i u żadnego z pacjentów, u którego stwierdzono obecność przeciwciał przeciw rHuPH20, nie stwierdzono neutralizowania przeciwciał.

W okresie obserwacji ogólny odsetek pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał skierowanych przeciwko rHuPH20 w obu kohortach pozostawał na ogół stały. Kliniczne znaczenie powstawania przeciwciał przeciwko rytuskymabowi lub przeciwciał skierowanych przeciwko rHuPH20 po terapii produktem leczniczym MabThera w postaci podawanej poskórnie nie jest znane. Nie stwierdzono wpływu obecności przeciwciał przeciw rytuksymabowi ani przeciw rHuPH20 na skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego MabThera w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji u chorych na chłoniaki nieziarnicze

Chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego

Leczenie pierwszorazowe w skojarzeniu z chemioterapią

W otwartym randomizowanym badaniu klinicznym 322 wcześniej nieleczonych chorych z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego przydzielano losowo do grupy leczonej wg schematu chemioterapii CVP (cyklofosfamid 750 mg/m², winkrystyna 1,4 mg/m², maksymalnie do 2 mg w 1.

dniu cyklu oraz prednizolon 40 mg/m²/dobę w dniach 1-5 cyklu), podawanej co 3 tygodnie, łącznie 8 cykli, lub do grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera w dawce 375 mg/m² w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CVP (R-CVP). Produkt leczniczy MabThera podawany był w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia. U 321 chorych (162 chorych otrzymujących R-CVP, 159 chorych otrzymujących CVP) przeprowadzono leczenie i poddano ich analizie skuteczności. Mediana czasu obserwacji chorych wynosiła 53 miesiące. Wykazano znamienne korzyść z zastosowania schematu R-CVP w porównaniu do schematu CVP pod względem pierwszoplanowego celu badania, czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (27 miesięcy w porównaniu do 6,6 miesięcy, $p < 0,0001$, test log-rank). Odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (remisję całkowitą – CR, remisję całkowitą niepotwierdzoną – CRu, remisję częściową – PR) był znamienne wyższy ($p < 0,0001$, test Chi-Square) w grupie chorych leczonych wg schematu R-CVP (80,9%) w porównaniu do chorych leczonych wg schematu CVP (57,2%). Zastosowanie leczenia według schematu R-CVP znacząco wydłużało czas do progresji choroby lub zgonu w porównaniu do schematu CVP, odpowiednio 33,6 miesięcy do 14,7 miesięcy ($p < 0,0001$, test log-rank). Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie chorych otrzymujących R-CVP wynosiła 37,7 miesiąca, a w grupie leczonej wg schematu CVP 13,5 miesiąca ($p < 0,0001$, test log-rank).

Różnica pomiędzy leczonymi grupami pod względem przeżycia całkowitego stanowiła różnicę istotną klinicznie ($p=0,029$, test log-rank stratyfikowany przez ośrodek): odsetek przeżycia w 53 miesiącu wynosił 80,9% dla chorych w grupie R-CVP w porównaniu z 71,1% dla chorych z grupy CVP.

Wyniki trzech innych randomizowanych badań z użyciem produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z chemioterapią inną niż schemat CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α) wykazały istotną poprawę odsetka odpowiedzi na leczenie i czasowo-zależnych parametrów, takich jak przeżycie całkowite.

Kluczowe wyniki uzyskane we wszystkich czterech badaniach podsumowano w Tabeli 3.

Tabela 3 Podsumowanie kluczowych wyników czterech randomizowanych badań fazy III wykazujących korzyści wynikające z dołączenia produktu leczniczego MabThera do różnych schematów chemioterapii u chorych z chłoniakiem grudkowym

Badanie	Leczenie, n	Mediana czasu obserwacji, miesiące	ORR, %	CR, %	Mediana TTF/PFS/EFS, Miesiące	Odsetek przeżycia całkowitego, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana TTP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 miesiące 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediana TTF: 2,6 lat Nie osiągnięta $p < 0,001$	18 miesięcy 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana PFS:28,8 Nie osiągnięta $p < 0,0001$	48 miesięcy 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-INF, 175	42	85 94	49 76	Mediana EFS:36 Nie osiągnięta $p < 0,0001$	42 miesiące 84 91 $p = 0,029$

EFS – czas wolny od zdarzeń

TTP – czas do progresji choroby lub zgonu

PFS – czas wolny od progresji
TTF – czas do niepowodzenia leczenia
Odsetek OS – odsetek przeżycia w czasie analizy

Leczenie podtrzymujące

Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe

W prospektywnym, otwartym, międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy 1193 wcześniej nieleczonych pacjentów z nieziarniczymi chłoniakami grudkowymi w zaawansowanym stadium poddano leczeniu indukcyjnemu z zastosowaniem schematu R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) lub R-FCM (n = 44), w zależności od wyboru badacza. W sumie 1078 pacjentów zareagowało na leczenie indukcyjne, z których 1018 poddano randomizacji w badaniu do leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera (n = 505) lub obserwacji (n = 513). Rozkład wyjściowych parametrów dotyczących pacjentów oraz zaawansowania choroby był równomierny w obu leczonych grupach. Leczenie podtrzymujące produktem leczniczym MabThera składało się z pojedynczego wlewu produktu leczniczego MabThera w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, podawanego co 2 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.

Analizę pierwotną zgodnie z wcześniejszymi założeniami przeprowadzono po medianie czasu obserwacji wynoszącej 25 miesięcy dla pacjentów randomizowanych leczenie podtrzymujące z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera zakończyło się klinicznie istotną i statystycznie znaczącą poprawą w pierwszorzędnym punkcie końcowym, ocenianą przez badacza w czasie wolnym od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), w porównaniu z zaobserwowanym stanem nieleczonych wcześniej chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe (Tabela 4).

Wyniki uzyskane w analizie pierwotnej wykazały istotną korzyść z leczenia podtrzymującego z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera również dla drugorzędowych punktów końcowych, w okresie bez nawrotów choroby (ang. *event-free survival*, EFS), do kolejnej terapii przeciwichłoniakowej (ang. *time to next anti-lymphoma treatment*, TNLT) i chemioterapii (ang. *time to next chemotherapy*, TNCT) oraz dla wskaźnika ogólnej odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) (Tabela 4).

Dane pochodzące z przedłużonego okresu obserwacji pacjentów pozostających w badaniu (mediana czasu obserwacji: 9 lat) potwierdziły długotrwałą korzyść z leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera w odniesieniu do PFS, EFS, TNLT i TNCT (Tabela 4).

Tabela 4 Przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera w porównaniu z obserwacjami w analizie pierwotnej zdefiniowanej w protokole badania i po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 9 lat (analiza końcowa)

	Analiza pierwotna (mediana czasu obserwacji: 25 miesięcy)		Analiza końcowa (mediana czasu obserwacji: 9,0 lat)	
	Obserwacja N=513	MabThera N=505	Obserwacja N=513	MabThera N=505
Pierwszorządowe punkty końcowe dotyczące skuteczności Przeżycie bez progresji (mediana) wartość p z logarytmicznego testu rang współczynnik ryzyka (95% CI) redukcja ryzyka	NR 0,50 (0,39; 0,64) 50%	NR <0,0001	4,06 roku 0,61 (0,52; 0,73) 39%	10,49 roku <0,0001
Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności Przeżycie całkowite (mediana) wartość p z logarytmicznego testu rang współczynnik ryzyka (95% CI) redukcja ryzyka	NR 0,89 (0,45; 1,74) 11%	NR 0,7246	NR 1,04 (0,77; 1,40) -6%	NR 0,7948
Przeżycie wolne od zdarzeń (mediana) wartość p z logarytmicznego testu rang współczynnik ryzyka (95% CI) redukcja ryzyka	38 miesięcy 0,54 (0,43; 0,69) 46%	NR <0,0001	4,04 roku 0,64 (0,54; 0,76) 36%	9,25 roku <0,0001
TNLT (mediana) wartość p z logarytmicznego testu rang współczynnik ryzyka (95% CI) redukcja ryzyka	NR 0,61 (0,46; 0,80) 39%	NR 0,0003	6,11 roku 0,66 (0,55; 0,78) 34%	NR <0,0001
TNCT (mediana) wartość p z logarytmicznego testu rang współczynnik ryzyka (95% CI) redukcja ryzyka	NR 0,60 (0,44; 0,82) 40%	NR 0,0011	9,32 roku 0,71 (0,59; 0,86) 39%	NR 0,0004
Wskaźnik ogólnej odpowiedzi * wartość p z testu chi-kwadrat iloraz szans (95% CI)	55% 2,33 (1,73; 3,15)	74% <0,0001	61% 2,43 (1,84; 3,22)	79% <0,0001
Odsetek odpowiedzi CR/Cru (ang. <i>Complete response rate</i>)* wartość p z testu chi-kwadrat iloraz szans (95% CI)	48% 2,21 (1,65; 2,94)	67% <0,0001	53% 2,34 (1,80; 3,03)	72% <0,0001

* na koniec leczenia podtrzymującego/obserwacji; wyniki analizy końcowej na podstawie czasu obserwacji o medianie 73 miesięcy.

NR: nieosiągnięty w czasie trwania badania klinicznego, TNCT: (ang. *time to next chemotherapy treatment*) okres do kolejnej chemioterapii; TNLT: (ang. *time to next anti lymphoma treatment*) okres do kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Leczenie podtrzymujące z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera dostarcza jednoznacznej korzyści we wszystkich wcześniej wyznaczonych, badanych podgrupach: podział ze względu na płeć (mężczyzna, kobieta), wiek (<60 lat, ≥ 60 lat), skalę FLIPI (≤1, 2 lub ≥3), schemat leczenia indukcyjnego (R-CHOP, R-CVP lub R-FCM) i niezależnie od siły odpowiedzi na leczenie indukcyjne

(CR, CRu lub PR). Analizy korzyści z leczenia podtrzymującego wykazały słabiej wyrażone działanie u osób w podeszłym wieku (>70 roku życia), jednakże wielkość prób była mała.

Chorzy na nieziarniniacze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie

W prospektywnym otwartym międzynarodowym wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy w pierwszym etapie randomizowano 465 chorych na nawrotowe/oporne na leczenie nieziarnicze chłoniaki grudkowe do leczenia indukcyjnego z zastosowaniem albo schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon; n = 231) albo MabThera plus CHOP (R-CHOP, n = 234). Rozkład wyjściowych parametrów dotyczących pacjentów oraz zaawansowania choroby był równomierny w obu leczonych grupach. Łącznie 334 chorych, u których uzyskano całkowitą lub częściową remisję po leczeniu indukcyjnym, poddano randomizacji w drugim etapie badania do leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera (n = 167) albo obserwacji (n = 167). Leczenie podtrzymujące produktem leczniczym MabThera składało się z pojedynczego wlewu produktu leczniczego MabThera w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, podawanego co 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.

Końcowa analiza skuteczności objęła wszystkich chorych randomizowanych w obu etapach badania. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 31 miesięcy dla chorych randomizowanych do fazy leczenia indukcyjnego, zastosowanie schematu R-CHOP spowodowało znamienne poprawę wyników u chorych na nawrotowe/oporne na leczenie nieziarnicze chłoniaki grudkowe, w porównaniu do leczenia wg schematu CHOP (patrz Tabela 5).

Tabela 5 Faza leczenia indukcyjnego: przegląd wyników dotyczących skuteczności schematu CHOP w porównaniu do R-CHOP (mediana czasu obserwacji 31 miesiące)

	CHOP	R-CHOP	wartość p	Zmniejszenie ryzyka ¹⁾
Pierwszorzędowe parametry skuteczności				
ORR ²⁾	74%	87%	0,0003	na
CR ²⁾	16%	29%	0,0005	na
PR ²⁾	58%	58%	0,9449	na

¹⁾ Szacowanie na podstawie ilorazów ryzyka

²⁾ Ostatnia oceniona odpowiedź ze strony nowotworu według oceny badacza. „Pierwotny” test statystyczny dla „odpowiedzi” był testem tendencji CR w porównaniu do PR w porównaniu do braku odpowiedzi (p < 0,0001).

Skróty: na (ang. *not available*), niedostępny; ORR (ang. *overall response rate*): całkowity odsetek odpowiedzi; CR (ang. *complete response*): odpowiedź całkowita; PR (ang. *partial response*): odpowiedź częściowa

Mediana czasu obserwacji u chorych randomizowanych do fazy leczenia podtrzymującego badania wynosiła 28 miesięcy od randomizacji do leczenia podtrzymującego. Leczenie podtrzymujące produktem leczniczym MabThera doprowadziło do uzyskania istotnej klinicznie i znamiennej statystycznie poprawy w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, PFS (czas od randomizacji do leczenia podtrzymującego do nawrotu, progresji choroby lub zgonu), w porównaniu do obserwacji (p < 0,0001 test log-rank). Mediana PFS wynosiła 42,2 miesiąca w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące produktem leczniczym MabThera w porównaniu do 14,3 miesiąca w grupie poddawanej obserwacji. Stosując analizę regresji Cox’a oceniono, że ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu zostało zmniejszone o 61% w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące produktem leczniczym MabThera w porównaniu do grupy poddawanej obserwacji (95% CI; 45%-72%). Szacowanie wg. Kaplana-Meiera dla odsetka chorych wolnych od progresji po 12 miesiącach wynosiło 78% w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące produktem leczniczym MabThera w porównaniu do 57% w grupie poddawanej obserwacji. W analizie dotyczącej czasu przeżycia potwierdzono znamienne korzyść z leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera w porównaniu do obserwacji (p = 0,0039 test log-rank). Zastosowanie leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera pozwoliło na zmniejszenie ryzyka zgonu o 56% (95% CI; 22%-75%).

Tabela 6 Faza leczenia podtrzymującego: przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera w porównaniu do obserwacji (mediana czasu obserwacji 28 miesięcy)

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg. Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	Obserwacja (N = 167)	MabThera (N = 167)	wartość p test log-rank	
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Czas przeżycia całkowitego	NR	NR	0,0039	56%
Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Czas wolny od choroby ^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Analizy podgrup				
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 (ang. *not reached*): nieosiągnięty; ^a: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR

Korzyść z leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera została potwierdzona we wszystkich analizowanych podgrupach chorych, bez względu na rodzaj zastosowanego leczenia indukcyjnego (CHOP albo R-CHOP) lub jakość odpowiedzi na leczenie indukcyjne (CR lub PR) (Tabela 6). Leczenie podtrzymujące produktem leczniczym MabThera spowodowało znamienne wydłużenie mediany PFS u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wg schematu CHOP (mediana PFS 37,5 miesiące w porównaniu do 11,6 miesiąca; $p < 0,0001$), jak również u tych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wg schematu R-CHOP (mediana PFS 51,9 miesiąca w porównaniu do 22,1 miesiąca; $p=0,0071$). Chociaż podgrupy chorych były małe, zastosowanie leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera pozwoliło na uzyskanie znamiennej korzyści pod względem przeżycia całkowitego, zarówno u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie wg schematu CHOP, jak i u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie wg schematu R-CHOP, aczkolwiek wymagany jest dłuższy okres obserwacji w celu potwierdzenia tej obserwacji.

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B

W randomizowanym, otwartym badaniu, u 399 wcześniej nieleczonych chorych w podeszłym wieku (w wieku od 60 do 80 lat) z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, zastosowano standardową chemioterapię wg schematu CHOP (cyklofosfamid 750 mg/m² pc., doksorubicyna 50 mg/m² pc., winkrystyna 1,4 mg/m², maksymalnie do 2 mg w 1. dniu cyklu oraz prednizolon 40 mg/m² pc./dobę w dniach 1.-5. cyklu) co 3 tygodnie, łącznie 8 cykli, lub produkt leczniczy MabThera w dawce 375 mg/m² pc. w skojarzeniu z CHOP (R-CHOP). Produkt leczniczy MabThera podawano w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia.

Końcowa analiza skuteczności leczenia obejmowała wszystkich włączonych do badania chorych (197 chorych otrzymujących CHOP, 202 otrzymujących R-CHOP), a mediana czasu obserwacji wynosiła 31 miesięcy. Obie badane grupy były zrównoważone pod względem wyjściowych cech oraz stopnia zaawansowania choroby. W końcowej analizie potwierdzono, że zastosowanie schematu R-CHOP było związane z istotnym klinicznie i znamienym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od wystąpienia zdarzenia (pierwszorzędowy parametr skuteczności; za zdarzenie uznawano zgon, nawrót lub progresję chłoniaka, lub konieczność zastosowania nowego sposobu leczenia

przeciwnowotworowego) ($p = 0,0001$). Szacunkowa analiza Kaplana-Meier'a mediany przeżycia wolnego od zdarzeń wyniosła 35 miesięcy w ramieniu R-CHOP w porównaniu do 13 miesięcy w grupie chorych poddawanych chemioterapii wg programu CHOP, co odpowiada redukcji ryzyka o 41%. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia po 24 miesiącach wynosiło 68,2% w grupie chorych otrzymujących R-CHOP w porównaniu do 57,4% w grupie chorych leczonych CHOP. W kolejnej analizie czasu przeżycia całkowitego przeprowadzonej po czasie obserwacji trwającym 60 miesięcy potwierdzono korzyść z zastosowania schematu R-CHOP w porównaniu z CHOP ($p=0,0071$), wyrażoną jako redukcja ryzyka o 32%.

W analizie wszystkich drugorzędowych parametrów (odsetek odpowiedzi, czas przeżycia wolny od progresji, czas przeżycia wolny od choroby, czas trwania odpowiedzi) weryfikowano skuteczność leczenia po zastosowaniu schematu R-CHOP w porównaniu z CHOP. Odsetek całkowitych odpowiedzi po 8 cyklu wynosił 76,2% w grupie chorych leczonych wg R-CHOP i 62,4% w grupie chorych otrzymujących CHOP ($p=0,0028$). Ryzyko progresji choroby zostało zmniejszone o 46%, a ryzyko nawrotu o 51%. We wszystkich podgrupach chorych (płeć, wiek, IPI uwzględniający wiek, stopień zaawansowania choroby wg Ann Arbor, ECOG, beta2 mikroglobulina, LDH, albuminy, objawy ogólne B, duża masa nowotworu, obecność ognisk pozawęzłowych, zajęcie szpiku kostnego), stosunki ryzyka przeżycia wolnego od zdarzeń oraz przeżycia całkowitego (R-CHOP w porównaniu z CHOP) były niższe niż, odpowiednio, 0,83 i 0,95. Zastosowanie schematu R-CHOP związane było z poprawą wyników leczenia, zarówno dla chorych z grupy wysokiego, jak i niskiego ryzyka wg IPI uwzględniającego wiek.

Wyniki badań laboratoryjnych

Wśród 67 pacjentów poddanych badaniom na obecność HAMA nie obserwowano wyników dodatnich. Wśród 356 pacjentów badanych na obecność ADA wynik dodatni stwierdzono u 1,1% (4 pacjentów).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań z produktem leczniczym MabThera we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nieziarniniaczymi chłoniakami grudkowymi i przewlekłą białaczką limfocytową. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji na temat zastosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetykę rytuksymabu po podaniu pojedynczej podskórnej dawki produktu leczniczego MabThera wynoszącej 375 mg/ m², 625 mg/ m² i 800 mg/ m² porównano do farmakokinetyki produktu leczniczego MabThera podawanego dożylnie w dawce 375 mg/ m² u chorych na chłoniaka grudkowego. Po podskórnym podaniu leku rytuksymab wchłaniany jest powoli i osiąga maksymalne stężenie po upływie około 3 dni od podania. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej oszacowano biodostępność bezwzględną rzędu 64,6%. Ekspozycja na rytuksymab wzrastała proporcjonalnie do dawki w zakresie dawkowania od 375 mg/m² do 800 mg/m² (podanie podskórne). Parametry farmakokinetyczne (klirens, objętość dystrybucji i okres półtrwania w fazie eliminacji) były zbliżone dla obu postaci leku.

Badanie BP22333 (SparkThera)

Dwuetapowe badanie fazy Ib zostało przeprowadzone w celu zbadania właściwości farmakokinetycznych, bezpieczeństwa i tolerancji produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej podskórnie u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w leczeniu podtrzymującym. W drugim etapie pacjenci z chłoniakiem grudkowym, u których wystąpiła reakcja na leczenie indukcyjne produktem leczniczym MabThera podawanym dożylnie, otrzymywali produkt leczniczy MabThera w iniekcji podskórnej w stałej dawce 1400 mg w ramach leczenia podtrzymującego, po przynajmniej jednym cyklu leczenia produktem leczniczym MabThera w postaci podawanej dożylnie.

Wyniki porównania danych dotyczących przewidywanej mediany C_{max} dla produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej podskórnie i dożylnie przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7: Badanie BP22333 (SparkThera): Wchłanianie – parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego MabThera podawanego podskórnie (sc) względem produktu leczniczego MabThera podawanego dożylnie (iv)

	MabThera podanie podskórne	MabThera podanie dożylnie
Przewidywana mediana C_{max} (q2m) $\mu\text{g/ml}$	201	209
Przewidywana mediana C_{max} (q3m) $\mu\text{g/ml}$	189	184

Mediana T_{max} dla produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej podskórnie wynosiła około 3 dni w porównaniu z T_{max} obserwowanym podczas lub pod koniec wlewu po podaniu produktu dożylnie.

Badanie BO22334 (SABRINA)

Produkt leczniczy MabThera podawano podskórnie uprzednio nieleczonym pacjentom z chłoniakiem grudkowym w stałej dawce 1400 mg przez 6 cykli w odstępach 3-tygodniowych w ramach leczenia indukcyjnego po pierwszym cyklu leczenia produktem leczniczym MabThera podawanym dożylnie, w skojarzeniu z chemioterapią. Poziom C_{max} rytuksymabu w surowicy w siódmym cyklu był zbliżony w obu grupach terapeutycznych, a wartości średniej geometrycznej (CV%) dla postaci podawanej dożylnie i podskórnie wynosiły odpowiednio 250,63 (19,01) $\mu\text{g/ml}$ i 236,82 (29,41) $\mu\text{g/ml}$. Współczynnik średniej geometrycznej ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) wynosił 0,941 (90% CI: 0,872; 1,015).

Dystrybucja/Eliminacja

Wartości średniej geometrycznej C_{min} i średniej geometrycznej AUC_{τ} z badań BP22333 i BO22334 przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8: Dystrybucja/Eliminacja - parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego MabThera podawanego podskórnie w porównaniu do produktu leczniczego MabThera podawanego dożylnie

Badanie BP22333 (SparkThera)				
	Średnia geometryczna C_{min} (q2m) $\mu\text{g/ml}$	Średnia geometryczna C_{min} (q3m) $\mu\text{g/ml}$	Średnia geometryczna AUC_{τ} cykl 2 (q2m) $\mu\text{g.dobę/ml}$	Średnia geometryczna AUC_{τ} cykl 2 (q3m) $\mu\text{g.dobę/ml}$
MabThera podanie podskórne	32,2	12,1	5430	5320
MabThera podanie dożylnie	25,9	10,9	4012	3947
Badanie BO22334 (SABRINA)				
	Średnia geometryczna Wartości C_{min} przed podaniem dawki w cyklu 8 $\mu\text{g/ml}$		Średnia geometryczna Wartości AUC w cyklu 7 $\mu\text{g.dobę/ml}$	
MabThera podanie podskórne	134,6		3778	

MabThera podanie dożylnie	83,1	2734
---------------------------------	------	------

W analizie farmakokinetyki populacyjnej obejmującej 399 pacjentów z chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymywali produkt leczniczy MabThera podskórnie i (lub) dożylnie, jeden lub kilka wlewów produktu leczniczego MabThera w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, populacyjne szacunkowe wartości niespecyficznego klirensu (CL_1), początkowego specyficznego klirensu (CL_2), na które mogły wpływać limfocyty B lub wielkość guza, oraz objętości dystrybucji środkowego przedziału (V_1) wynosiły odpowiednio 0,200 l/dobę, 0,398 l/dobę oraz 4,54 l/dobę. Szacunkowa mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji dla produktu leczniczego MabThera podawanego podskórnie wynosiła 34 dni (zakres od 18,9 do 87,1 dni). Dane objęte analizą obejmowały 8163 oznaczalnych próbek pobranych od 399 pacjentów otrzymujących rytuksymab podskórnie i (lub) dożylnie w badaniu BO22334.

Szczegółne grupy pacjentów

W badaniu klinicznym BO22334, w cyklu 7 zaobserwowano wpływ wielkości powierzchni ciała na stosunek ekspozycji na rytuksymab podawany w formie podskórnej w dawce 1400 mg co 3 tygodnie do ekspozycji na rytuksymab podawany w formie dożylniej w dawce 375 mg/m² co 3 tygodnie; współczynnik C_{trough} wynosił odpowiednio 2,29; 1,31; i 1,41 u pacjentów z małą, średnią i dużą powierzchnią ciała (mała BSA $\leq 1,70$ m²; średnia BSA $>1,70$ m² i $< 1,90$ m²; duża BSA $\geq 1,90$ m²). Odpowiednio współczynnik AUC $_{\tau}$ wynosił 1,66; 1,17 i 1,32.

Nie dowiedziono istnienia klinicznie istotnej zależności farmakokinetyki rytuksymabu od wieku i płci.

Przeciwciała przeciwichimeryczne wykryto u zaledwie 22 pacjentów. Nie spowodowały one klinicznie istotnego wzrostu klirensu w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rytuksymab wykazuje wysoką swoistość dla antygenu CD 20 występującego na limfocytach B. Badania toksyczności prowadzone na małpach Cynomolgus nie wykazały innych efektów farmakologicznych niż oczekiwane zmniejszenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej i tkance limfatycznej.

Przeprowadzono badania toksycznego wpływu leku na rozwój wewnątrzmaciczny na małpach cynomolgus, które otrzymywały go w dawce 100 mg/kg (w dniach ciąży od 20 do 50). Badania te nie wykazały oznak toksycznego wpływu rytuksymabu na płód. Stwierdzono jednak zależne od dawki, farmakologiczne obniżenie liczebności limfocytów B w narządach limfoidalnych i w organizmach płodów, utrzymujące się po urodzeniu, z towarzyszącym zmniejszeniem stężenia IgG u noworodków, których matki otrzymały lek. U tych zwierząt liczby limfocytów B wróciły do normy w ciągu 6 miesięcy od porodu, przy czym zaobserwowane zmiany nie wywarły niekorzystnego wpływu na reakcję na immunizację.

Nie przeprowadzano standardowych badań właściwości mutagennych, jako że nie mają one zastosowania dla tej cząsteczki chemicznej. Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach mających na celu ustalenie działania rakotwórczego rytuksymabu.

Nie przeprowadzano badań w celu określenia wpływu rytuksymabu lub rHuPH20 na płodność samców i samic. Badania toksyczności ogólnej na małpach cynomolgus nie ujawniły szkodliwego wpływu na narządy rozrodcze u samców i samic. Nie zaobserwowano też wpływu rHuPH20 na jakość nasienia.

W badaniach wpływu na rozwój zarodka/płodu u myszy rHuPH20 była przyczyną zmniejszonej masy ciała płodu i strat poimplantacyjnych na poziomach ekspozycji układowej przewyższającej poziom ekspozycji terapeutycznej u człowieka.

Nie ma dowodów na dysmorfogenezę (tj. teratogenezę) wynikającą z ekspozycji układowej na rHuPH20.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20)

Histydyna

Histydyny chlorowodorek jednowodny

α , α -trehaloza dwuwodna

Metionina

Polisorbat 80 (E433)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie obserwowano niezgodności między produktem leczniczym MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, a strzykawkami z polipropylenu lub poliwęglanu, igłami transferowymi i iniekcijnymi ze stali nierdzewnej oraz korkami Luer z polietylenu.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Po pierwszym otworzeniu fiolki

Po przeniesieniu z fiolki do strzykawki produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 48 godzin w temperaturze 2°C - 8°C, a następnie 8 godzin w temperaturze 30°C w rozproszonym świetle dziennym.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, przygotowanie go powinno mieć miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych, a odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed działaniem światła słonecznego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z przezroczystego szkła typu I z korkiem z kauczuku butylowego z aluminiowym uszczelnieniem i różowym odrywającym plastikowym krążkiem typu flip-off, zawierające 1400 mg rytuksymabu w 11,7 ml.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy MabThera dostarczany jest w jałowych, wolnych od konserwantów, pozbawionych substancji pirogennych, przeznaczonych do jednorazowego użycia fiołkach. Do przygotowania produktu leczniczego MabThera należy użyć jałowej igły i strzykawki. Na fiołce umieszczona jest odklejana naklejka zawierająca informacje dotyczące dawki, drogi podania i wskazania. Przed podaniem leku naklejkę tę należy odклеić z fiołki i umieścić na strzykawce. Należy ściśle przestrzegać poniższych zaleceń dotyczących stosowania i utylizacji strzykawek i innych ostrych narzędzi medycznych:

- Nie wolno ponownie używać użytych już raz igieł i strzykawek
- Zużyte igły i strzykawki powinny być umieszczane w pojemniku na narzędzia ostre (jedorazowy pojemnik odporny na przekłucie).

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/067/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 maja 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MabThera 1600 mg roztwór do wstrzykiwań podskórnych

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 120 mg rytuksymabu.

Każda fiolka zawiera 1600 mg/13,4 ml rytuksymabu.

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty lub opalizujący, bezbarwny lub żółtawy płyn o pH 5,2 – 5,8 i osmolalności 300-400 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy MabThera jest wskazany w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczonych oraz opornych na leczenie lub z nawrotem choroby dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL).

Dostępna jest ograniczona liczba danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów wcześniej leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem leczniczym MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem leczniczym MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.

Patrz punkt 5.1 w celu uzyskania dalszych informacji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji (patrz punkt 4.4).

Przed każdym podaniem produktu leczniczego MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).

W przypadku chorych, którzy nie otrzymują produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.

Dawkowanie

Zalecana stała dawka produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych stosowana u pacjentów dorosłych wynosi 1600 mg niezależnie od powierzchni ciała pacjenta.

Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych wszyscy pacjenci muszą najpierw dożylnie otrzymać pełną dawkę produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wlewów dożylnych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, którzy nie mogli otrzymać jednej pełnej dawki produktu leczniczego MabThera we wlewie dożylnym, przed zmianą postaci leku powinni w kolejnych cyklach leczenia otrzymywać produkt leczniczy MabThera w postaci wlewu dożylnego aż do czasu podania pełnej dawki dożylniej.

Zmiana postaci leku na podawaną podskórnie jest możliwa dopiero w drugim lub kolejnym cyklu leczenia.

Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zaleconej pacjentowi postaci (dożylniej lub podskórnej) i dawce.

Produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie w formie iniekcji podskórnej. Produkt w dawce 1600 mg jest przeznaczony do podawania podskórnego wyłącznie u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL).

U pacjentów z PBL zalecana jest profilaktyka polegająca na odpowiednim nawodnieniu i podawaniu urykostatyków na 48 godzin przed rozpoczęciem terapii, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza. Pacjenci z PBL, u których liczba limfocytów wynosi $> 25 \times 10^9/l$ powinni otrzymać dożylnie 100 mg prednizonu/prednizolonu tuż przed wykonaniem infuzji produktu leczniczego MabThera, aby zmniejszyć szybkość rozwoju i nasilenie ostrych reakcji związanych z infuzją i (lub) zespołu uwalniania cytokin.

Zalecana dawka produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów wcześniej nieleczonych, opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi: MabThera w postaci podawanej dożylnie 375 mg/m² powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie MabThera w postaci podawanej podskórnie w stałej dawce wynoszącej 1600 mg na cykl, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji produktu leczniczego MabThera.

Modyfikacje dawki podczas leczenia

Nie zaleca się redukcji dawki produktu leczniczego MabThera. W przypadku gdy produkt leczniczy MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy stosować standardowe redukcje dawki dla chemioterapeutycznych produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego MabThera u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starszych).

Sposób podawania

Iniekcje podskórne

Produkt leczniczy MabThera 1600 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany wyłącznie w iniekcji podskórnej w czasie około 7 minut. Igłę do iniekcji podskórnych należy umieścić na strzykawce bezpośrednio przed podaniem leku, co pozwoli zapobiec jej zatkanie. Produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany podskórnie w brzuch. Nigdy nie należy podawać go w miejscach, w których występuje zaczerwienienie, tkliwość lub stwardnienie skóry oraz sińce, znamiona lub blizny.

Brak danych dotyczących podawania zastrzyku w inne miejsca ciała, dlatego należy podawać je wyłącznie w brzuch.

Podczas leczenia produktem leczniczym MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych inne produkty lecznicze podawane podskórnie najlepiej podawać w różne miejsca.

Jeśli podawanie iniekcji zostanie przerwane, można je wznowić w tym samym lub innym miejscu, w stosownych przypadkach.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, hialuronidazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Informacje zawarte w punkcie 4.4 dotyczą stosowania produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w zatwierdzonych wskazaniach, tj. *leczenie chłoniaka nieziarniczego* (dawka 1400 mg) oraz *leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej* (dawka 1600 mg). Informacje dotyczące innych wskazań znajdują się w ChPL MabThera w postaci podawanej dożylnie.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Stosowanie produktu leczniczego MabThera może być związane ze zwiększonym ryzykiem występowania postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Pacjenci muszą być regularnie monitorowani w kierunku nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną, jeśli zaistnieją wskazania kliniczne.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórna ocenę neurologiczną.

Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów wskazujących na PML, które mogą być niezauważone przez pacjenta (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiatryczne).

Pacjentowi doradza się poinformowanie swoich partnerów lub opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sam sobie nie uświadamia.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy PML, konieczne jest trwałe przerwanie terapii produktem leczniczym MabThera.

W następstwie odtworzenia sprawności układu odpornościowego u pacjentów z immunosupresją i PML następuje stabilizacja lub nawet poprawa stanu pacjenta. Nie wiadomo czy wczesne wykrycie objawów PML i wstrzymanie leczenia produktem leczniczym MabThera może prowadzić do podobnej stabilizacji lub też poprawy stanu pacjenta.

Reakcje związane z wlewem/podawaniem leku

Stosowanie produktu leczniczego MabThera może wiązać się z występowaniem reakcji poinfuzyjnych/w miejscu wkłucia, które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości.

Opis reakcji, w których skład wchodzi zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza oraz reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości znajduje się poniżej. Nie są one związane z drogą podania i występują podczas leczenia obiema postaciami produktu.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu dożylnego produktu leczniczego MabThera. Należały do nich zdarzenia płucne, a w niektórych przypadkach szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i inne objawy (patrz punkt 4.8).

Ciężki zespół uwalniania cytokin charakteryzuje się nasiloną dusznością, często z występującym jednocześnie skurczem oskrzeli i niedotlenieniem, z towarzyszącą gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza, takimi jak hiperurykemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz ostra niewydolność oddechowa i zgon. Ostrej niewydolności oddechowej mogą towarzyszyć takie objawy jak śródmiąższowe nacieki płucne lub obrzęk, widoczne na zdjęciu RTG klatki piersiowej. Zespół ten najczęściej występuje podczas pierwszej lub dwóch pierwszych godzin od rozpoczęcia pierwszej infuzji. Pacjenci z niewydolnością oddechową w wywiadzie lub z naciekiem płuc spowodowanym przez nowotwór są szczególnie narażeni na powikłania i powinni być leczeni ze zwiększoną ostrożnością. U pacjentów, u których wystąpił ciężki zespół uwalniania cytokin, należy natychmiast przerwać infuzję (patrz punkt 4.2) i wdrożyć intensywne leczenie objawowe. Jako że po początkowej poprawie stanu klinicznego, może nastąpić pogorszenie, wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ścisłej obserwacji do czasu ustąpienia lub wykluczenia zespołu rozpadu guza i nacieku płucnego. W trakcie dalszego leczenia pacjentów, po całkowitym ustąpieniu cech i objawów, rzadko obserwowano ponowne wystąpienie zespołu uwalniania cytokin.

Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ($\geq 25 \times 10^9/l$) krążących komórek nowotworowych, w tym pacjenci z PBL, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin, powinni być leczeni z zachowaniem szczególnej ostrożności. Pacjenci tacy powinni być ściśle obserwowani podczas podawania pierwszej infuzji dożylniej. Należy rozważyć zmniejszenie szybkości podawania pierwszej infuzji leku u tych chorych lub podział dawki na dwa dni w pierwszym cyklu i w każdym kolejnym cyklu jeśli liczba limfocytów wciąż wynosi $>25 \times 10^9/l$.

Po dożylnym podaniu produktów białkowych obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych lub innych reakcji nadwrażliwości. W przeciwieństwie do zespołu uwalniania cytokin, typowe reakcje nadwrażliwości występują zazwyczaj podczas pierwszych minut po rozpoczęciu infuzji. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki

przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania produktu leczniczego MabThera. Kliniczne objawy reakcji anafilaktycznej mogą wydawać się podobne do klinicznych objawów zespołu uwalniania cytokin (opisanego powyżej). Reakcje przypisywane nadwrażliwości były zgłaszane rzadziej niż reakcje przypisywane uwalnianiu cytokin.

Pozostałe reakcje, zgłoszone w kilku przypadkach, obejmowały zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, obrzęk płuc oraz ostrą odwracalną małopłytkowość.

W związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia w trakcie infuzji produktu leczniczego MabThera należy rozważyć odstawienie leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed infuzją produktu leczniczego MabThera.

Różnego rodzaju działania niepożądane związane z infuzją zaobserwowano u 77% pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera w postaci infuzji dożylniej (w tym zespół uwalniania cytokin z towarzyszącym niedociśnieniem tętniczym i skurczem oskrzeli u 10% pacjentów), patrz punkt 4.8. Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu infuzji produktu leczniczego MabThera i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz, czasami w razie konieczności, tlenu, dożylniej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Opis ciężkich objawów zespołu uwalniania cytokin zamieszczono powyżej.

W badaniach klinicznych działania niepożądane związane z podawaniem leku zaobserwowano u 50% pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych. Do reakcji występujących w okresie 24 godzin od podania iniekcji podskórnej należały głównie rumień, świąd, wysypka i reakcje w miejscu wkłucia, takie jak ból, obrzęk i zaczerwienienie. Objawy te były na ogół tymczasowe, o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (1. lub 2. stopnia) (patrz punkt 4.8).

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy MabThera podskórnie w badaniach klinicznych bardzo często występowały miejscowe reakcje skórne. Do zaobserwowanych objawów należał ból, obrzęk, stwardnienie, krwawienie, rumień, świąd i wysypka (patrz punkt 4.8). Niektóre miejscowe reakcje skórne występowały po upływie 24 godzin od podskórnego podania produktu leczniczego MabThera. Większość z nich miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowała bez specyficznego leczenia.

Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych wszyscy pacjenci muszą najpierw otrzymać pełną dawkę produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie. Największe ryzyko wystąpienia reakcji związanej z podaniem leku obserwuje się na ogół w pierwszym cyklu leczenia. Rozpoczęcie leczenia od podania produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie umożliwi skuteczniejsze złagodzenie niepożądanych reakcji poprzez spowolnienie lub przerwanie podawania infuzji.

Pacjenci, którzy nie mogli otrzymać jednej pełnej dawki produktu leczniczego MabThera w infuzji dożylniej, przed zmianą postaci leku powinni w kolejnych cyklach leczenia otrzymywać produkt leczniczy MabThera w postaci infuzji dożylniej, aż do czasu podania pełnej dawki dożylniej. Zmiana postaci leku na podawaną podskórnie jest możliwa dopiero w drugim lub kolejnym cyklu leczenia.

Podobnie jak w przypadku postaci podawanej dożylnie, produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych należy wykonać premedykację środkiem przeciwbólowym/przeciwgorączkowym i lekiem przeciwhistaminowym. Należy także rozważyć premedykację glikokortykosteroidami.

Pacjenci powinni znajdować się pod obserwacją przez minimum 15 minut od podania produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych. W przypadku pacjentów obarczonych wyższym ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości okres ten powinien być dłuższy.

Należy pouczyć pacjentów o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na silną reakcję nadwrażliwości lub zespół uwalniania cytokin w dowolnym momencie podczas podawania produktu.

Zaburzenia ze strony serca

U pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera stwierdzano występowanie dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak trzepotanie lub migotanie przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardiotoksyczną chemioterapię.

Toksyczność hematologiczna

Pomimo, że produkt leczniczy MabThera stosowany w monoterapii nie wywiera działania supresyjnego na szpik kostny, należy zachować ostrożność w przypadku chorych, u których liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi $< 1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek wynosi $< 75 \times 10^9/l$, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u takich pacjentów. Produkt leczniczy MabThera stosowano u 21 chorych po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u chorych z przypuszczalną zmniejszoną czynnością szpiku kostnego i nie obserwowano objawów toksycznego uszkodzenia ze strony szpiku kostnego.

Podczas terapii produktem leczniczym MabThera należy regularnie kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofili i płytek krwi.

Zakażenia

Podczas terapii produktem leczniczym MabThera mogą wystąpić ciężkie infekcje, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Produkt leczniczy MabThera nie powinien być stosowany u pacjentów z czynną, ciężką infekcją (np. gruźlica, sepsa i zakażenia oportunistyczne, patrz punkt 4.3).

Lekarz powinien zachować szczególną ostrożność, rozważając zastosowanie produktu leczniczego MabThera u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi infekcjami oraz u pacjentów ze schorzeniami zasadniczymi, które mogłyby predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich infekcji (patrz punkt 4.8).

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera, łącznie z przypadkami piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania z udziałem pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie produktem leczniczym MabThera może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B. U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym MabThera, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV [HBsAg i (lub) HBcAb], przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego MabThera do obrotu stwierdzono bardzo rzadkie przypadki progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z PBL (patrz punkt 4.8). Większość pacjentów otrzymywała produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

Po zastosowaniu rytuksymabu stwierdzono przypadki enterowirusowego zapalenia opon i mózgu, w tym przypadki śmiertelne.

Fałszywie ujemne wyniki badań serologicznych w diagnostyce zakażeń

Ze względu na ryzyko fałszywie ujemnych wyników badań serologicznych w diagnostyce zakażeń, należy rozważyć użycie alternatywnych narzędzi diagnostycznych w przypadku pacjentów zgłaszających się z objawami wskazującymi na występowanie rzadkiej choroby zakaźnej, np. wywołanej przez wirus Zachodniego Nilu lub neuroboreliozy.

Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa uodparniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem leczniczym MabThera u pacjentów z NHL oraz PBL i szczepionki zawierające żywe wirusy nie są zalecane. Pacjenci leczeni produktem leczniczym MabThera mogą otrzymywać szczepionki zabite; jednakże odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W nierandomizowanym badaniu pacjenci z chłoniakiem nieziarniczym niskiego stopnia w fazie wznowy, którzy otrzymywali produkt leczniczy MabThera w monoterapii w porównaniu z grupą zdrowych, nieleczonych osób wykazywali niższy stopień odpowiedzi na szczepienia przypominające z antygenem tężca (16% w porównaniu do 81%) i neoantygenem hemocyjaniny (ang. *Keyhole Limpet Haemocyanin*, KLH) (4% w porównaniu do 69% biorąc pod uwagę >2-krotny wzrost miana przeciwciał). Biorąc pod uwagę podobieństwa między NHL i PBL, spodziewane jest otrzymanie podobnych rezultatów również u pacjentów z PBL. Nie było to jednak przedmiotem badań.

Średnie miano przeciwciał w odniesieniu do zestawu antygenów (paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy) utrzymywało się na tym samym poziomie co przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej przez 6 miesięcy po leczeniu produktem leczniczym MabThera.

Reakcje skórne

Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z produktem leczniczym MabThera, leczenie produktem leczniczym MabThera powinno być na stałe przerwane.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 8,04 mg polisorbatu 80 w każdej fiołce 20 ml, co odpowiada 0,6 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące interakcji produktu leczniczego MabThera z innymi lekami.

U pacjentów z PBL równoczesne stosowanie produktu leczniczego MabThera nie wpływa na parametry farmakokinetyczne fludarabiny ani cyklofosfamidu. Ponadto nie stwierdzono zauważalnego wpływu fludarabiny i cyklofosfamidu na parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego MabThera.

U pacjentów, u których obecne są ludzkie przeciwciała przeciwko przeciwciałom mysim (HAMA) lub przeciwciała przeciwko lekowi (ADA), po podaniu innych przeciwciał monoklonalnych w celach diagnostycznych lub leczniczych mogą wystąpić reakcje alergiczne lub nadwrażliwości.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Ze względu na długie utrzymywanie się rytuksymabu w organizmie pacjentów z obniżoną liczbą limfocytów B, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia produktem leczniczym MabThera.

Ciąża

Wiadomo, że immunoglobuliny klasy IgG przenikają przez barierę łożyskową.

W badaniach klinicznych nie oceniano liczby limfocytów B u ludzkich noworodków po stosowaniu produktu leczniczego MabThera u matek. Nie ma odpowiednich i dobrze kontrolowanych danych pochodzących z badań przeprowadzonych wśród ciężarnych, jednakże u niektórych noworodków matek poddanych działaniu produktu leczniczego MabThera podczas ciąży odnotowano przejściowe zmniejszenie liczby limfocytów B oraz limfocytopenię. Podobne objawy zaobserwowano w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3). Z tych powodów produkt leczniczy MabThera nie powinien być stosowany u kobiet ciężarnych z wyłączeniem przypadków, w których możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Ograniczone dane dotyczące wydalania rytuksymabu do mleka matki wskazują na bardzo małe stężenia rytuksymabu w mleku (względna dawka dla niemowląt mniejsza niż 0,4%). W nielicznych przypadkach obserwacji niemowląt karmionych piersią opisano prawidłowy wzrost i rozwój do wieku 2 lat. Jednakże, ponieważ dane te są ograniczone, a długoterminowy wpływ na niemowlęta karmione piersią pozostaje nieznany, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia rytuksymabem i optymalnie przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem.

Płodność

Badania na zwierzętach nie ujawniły szkodliwego wpływu rytuksymabu ani ludzkiej humanizowanej hialuronidazy (rHuPH20) na narządy rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego MabThera na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn, chociaż profil aktywności farmakologicznej i opisywanych dotychczas działań niepożądanych wskazuje, że produkt leczniczy MabThera nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Informacje podane w bieżącym punkcie dotyczą stosowania produktu leczniczego MabThera we wskazaniach onkologicznych.

Informacje dotyczące wskazań autoimmunologicznych znajdują się w ChPL produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych podczas badań klinicznych był zbliżony do obserwowanego dla leku w postaci podawanej dożylnie, za wyjątkiem miejscowych reakcji skórnych. Miejscowe reakcje skórne występowały bardzo często u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera podskórnie. W badaniu 3. fazy SABRINA (BO22334) reakcje skórne zgłoszono u maksymalnie 20% pacjentów

otrzymujących produkt leczniczy MabThera podskórnie. Najczęściej występującymi miejscowymi reakcjami skórnymi był rumień (13%), ból w miejscu wkłucia (7%) i obrzęk w miejscu wkłucia (4%). Zdarzenia niepożądane po podaniu podskórnym były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego wystąpiła miejscowa reakcja skórna 3. stopnia (wysypka w miejscu wkłucia) po zastosowaniu pierwszej dawki produktu leczniczego MabThera podskórnie (Cykl 2). Miejscowe reakcje skórne jakiegokolwiek stopnia w ramieniu badania, w którym pacjenci otrzymywali produkt leczniczy MabThera podskórnie występowały najczęściej podczas pierwszego cyklu, następnie podczas drugiego cyklu, a ich częstość malała z każdym kolejnym wstrzyknięciem. Podobne działania niepożądane obserwowano w badaniu SAWYER (BO25341). Występowały one u maksymalnie 42% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym MabThera w postaci podawanej podskórnie. Do najczęściej obserwowanych miejscowych reakcji skórnych należał rumień w miejscu wstrzyknięcia (26%), ból w miejscu wstrzyknięcia (16%) oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (5%). U dwóch pacjentów z badania SAWYER wystąpiły miejscowe reakcje skórne 3. stopnia (rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia).

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej podskórnie

Ryzyko wystąpienia ostrych reakcji związanych z podaniem produktu leczniczego MabThera w postaci podskórnej oceniono w trzech badaniach klinicznych: SparkThera i SABRINA (dwa badania dotyczące NHL) oraz SAWYER (badanie dotyczące PBL).

W badaniu SABRINA ciężkie reakcje związane z podaniem leku (≥ 3 . stopnia) zgłoszono u dwóch pacjentów (2%) po podaniu produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych. Były to wysypka 3. stopnia w miejscu wkłucia oraz suchość w jamie ustnej.

W badaniu SparkThera nie zgłoszono ciężkich reakcji związanych z podaniem leku.

W badaniu SAWYER (BO25341) ciężkie reakcje (≥ 3 stopnia) po podskórnym podaniu produktu leczniczego MabThera wystąpiły u 4 pacjentów (5%). Do reakcji tych należała trombocytopenia 4. stopnia oraz niepokój, rumień w miejscu wstrzyknięcia i pokrzywka 3. stopnia.

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie

Doświadczenie dotyczące pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera w leczeniu chłoniaków nieziarniczych i przewlekłej białaczki limfocytowej został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach porejestacyjnych typu PMS (ang. *Post-marketing surveillance*). U tych pacjentów w leczeniu stosowano produkt leczniczy MabThera albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią.

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1% po 8 dawkach produktu leczniczego MabThera.

Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych ciężkich działań niepożądanych zalicza się:

- działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwalniania cytokin i zespołem lizy guza), patrz punkt 4.4.
- infekcje, patrz punkt 4.4.
- zaburzenia sercowo-naczyniowe, patrz punkt 4.4.

Do innych odnotowanych ciężkich działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową (PML) (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych dla produktu leczniczego MabThera w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w Tabeli 1. Występowanie zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości kolejność wymienionych działań niepożądanych podana jest zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”, patrz przypisy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 Działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem leczniczym MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli	posocznica, +zapalenie płuc, +infekcje z gorączką, +półpasiec, +zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, +zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B ¹		ciężkie infekcje wirusowe ² , zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>	postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	enterowirusowe zapalenie opon i mózgu ^{2, 3}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia	niedokrwistość, + pancytopenia, +granulocytopenia	zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia		przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy ⁴	późna neutropenia ⁴
Zaburzenia układu immunologicznego	działania niepożądane związane z wlewem ⁵ , obrzęk naczyniowo- ruchowy	nadwrażliwość		anafilaksja	zespół lizy guza, zespół uwalniania cytokin ⁵ , choroba posurowicza,	związana z wlewem ostra odwracalna małopłytkowość ⁵

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia				
Zaburzenia psychiczne			depresja, nerwowość			
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsennaś, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój	zaburzenia smaku		neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzowego ⁶	neuropatia nerwów czaszkowych , utrata innych zmysłów ⁶
Zaburzenia oka		zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek			ciężka utrata widzenia ⁶	
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne, ból ucha				utrata słuchu ⁶
Zaburzenia serca		+zawał serca ^{5, 7} , arytmia, +migotanie przedsionków, tachykardia, +zaburzenia serca	+niewydolność lewokomorowa, +częstoskurcz nadkomorowy, +częstoskurcz komorowy, +dławica piersiowa, +niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia	ciężkie zaburzenia serca ^{5, 7}	niewydolność serca ^{5, 7}	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie			zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklas tyczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		skurcz oskrzeli ⁵ , choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmózony kaszel, nieżyt nosa	astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja	śródmiaższo wa choroba płuc ⁸	niewydolność oddechowa ⁵	nacieki płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła	powiększenie obwodu brzucha		perforacja żołądka lub jelit ⁸	

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, +łysienie	pokrzywka, potliwość, poty nocne, +choroby skóry			poważne reakcje skórne o typie pęcherzowy m, zespół Stevensa- Johnsona, martwica toksyczno- rozplywna naskórka (zespół Lyella) ⁸	
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek ⁵	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, +zmęczenie, +dreszcze, +niewydolność wielonarządowa ⁵	ból w miejscu wkłucia			
Badania diagnostyczne	obniżony poziom IgG					

W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniało działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych symbolem „+”, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane ($\geq$ stopnia 3 wg kryteriów toksyczności NCI). Odnotowano jedynie najwyższe częstości występowania obserwowane w badaniach

¹ w tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu R-FC w u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL

² patrz również poniżej, punkt „Zakażenia”

³ obserwowane po wprowadzeniu do obrotu

⁴ patrz również poniżej punkt „Hematologiczne działania niepożądane”

⁵ patrz również poniżej punkt „Działania niepożądane związane z wlewem”. Przypadki zakończone zgonem zgłaszane rzadko
⁶ objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii nerwów czaszkowych. Pojawiały się w różnym okresie, nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym MabThera

⁷ obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem

⁸ w tym przypadki zakończone zgonem

Niżej wymienione jednostki zostały odnotowane jako działania niepożądane podczas badań klinicznych, przy czym stwierdzono zbliżoną lub mniejszą częstość występowania w ramieniu terapeutycznym produktu leczniczego MabThera w porównaniu z ramionami kontrolnymi: toksyczność hematologiczna, zakażenia związane z neutropenią, zakażenia dróg moczowych, zaburzenia czucia, gorączka.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych dotyczących produktu

lecniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie, najczęściej podczas pierwszego wlewu i zazwyczaj w czasie od jednej do dwóch godzin od jego rozpoczęcia. Na objawy te składały się głównie gorączka, dreszcze oraz sztywność mięśniowa. Do innych objawów zaliczono zaczerwienienie twarzy, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wymioty, nudności, pokrzywkę/wysypkę, zmęczenie, ból głowy, podrażnienie gardła, nieżyt nosa, świąd, ból, tachykardię, nadciśnienie, spadek ciśnienia, duszność, dyspepsję, osłabienie i cechy zespołu lizy guza. Ciężkie działania niepożądane związane z wlewem (takie jak skurcz oskrzeli czy spadek ciśnienia) wystąpiły w nie więcej niż 12% przypadków. Dodatkowymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w niektórych przypadkach były: zawał serca, migotanie przedsionków, obrzęk płuc i ostra odwracalna trombocytopenia. Nasilenie uprzednio istniejących chorób serca, takich jak dławica piersiowa lub zastoinowa niewydolność krążenia czy ciężkie zaburzenia serca (niewydolność serca, zawał serca, migotanie przedsionków), obrzęk płuc, niewydolność wielonarządowa, zespół lizy guza, zespół uwalniania cytokin, niewydolność nerek i niewydolność oddechowa rejestrowane były z mniejszą lub nieokreśloną częstością. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie po kolejnych infuzjach i wynosi <1% pacjentów w 8. cyklu leczenia produktem leczniczym MabThera (lub zawierającym produkt leczniczy MabThera).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Produkt leczniczy MabThera powoduje spadek liczby limfocytów B u około 70-80% pacjentów, przy czym obniżenie poziomu immunoglobulin w surowicy występuje u mniejszości pacjentów.

W badaniach randomizowanych odnotowano większą częstość występowania półpaśca oraz zakażeń miejscowych wywołanych przez drożdżaki w ramieniu zawierającym produkt leczniczy MabThera. Ciężkie zakażenia obserwowano u około 4% pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera w monoterapii. Większa częstość występowania wszystkich rodzajów zakażeń, w tym zakażeń stopnia 3. i 4., w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowana była podczas leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera w okresie do 2 lat. Nie stwierdzono skumulowanej toksyczności dotyczącej zakażeń w ciągu 2 lat leczenia. Ponadto podczas leczenia produktem leczniczym MabThera odnotowano również inne poważne zakażenia wirusowe, zarówno nowe, reaktywowane, jak i ich zaostrzenia, z których część zakończyła się zgonem. Większość pacjentów otrzymywała produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub jako część leczenia polegającego na przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Przykładami wyżej wymienionych ciężkich zakażeń wirusowych są zakażenia wywołane przez wirusy z grupy Herpes (wirus cytomegalii, wirus ospy wietrznej-półpaśca oraz wirus opryszczki), wirus JC (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML)), enetrowirus (zapalenie opon i mózgu) oraz wirus zapalenia wątroby typu C (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych zgłaszano również przypadki zakończonej zgonem PML, które występowały po progresji choroby i ponownym leczeniu. Obserwowane były przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, które występowały najczęściej u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z cytotoksyczną chemioterapią. U pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem PBL częstość zakażeń 3. i 4. stopnia wirusem zapalenia wątroby typu B (reaktywacje i pierwotne zakażenia) wynosiła 2% w grupie otrzymującej R-FC w porównaniu do 0% w grupie FC. Wśród pacjentów z istniejącym uprzednio mięsakiem Kaposiego poddanych działaniu produktu leczniczego MabThera obserwowano progresję nowotworu. Przypadki te wystąpiły u osób z niezatwierdzonymi wskazaniami, a większość pacjentów była HIV dodatnia.

Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego

W badaniach klinicznych, w których stosowano produkt leczniczy MabThera w monoterapii w okresie 4 tygodni, nieprawidłowości hematologiczne występowały u mniejszości pacjentów i były zazwyczaj łagodne i odwracalne. Ciężką neutropenię (stopnia 3. i 4.) odnotowano u 4,2%, niedokrwistość u 1,1%, a małopłytkowość u 1,7% pacjentów. Podczas leczenia podtrzymującego produktem leczniczym MabThera trwającego do 2 lat leukopenia (5% wobec 2%, stopień 3. i 4.) oraz neutropenia (10% wobec 4%, stopień 3. i 4.) odnotowywane były z większą częstością niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania małopłytkowości była mała (<1%, stopień 3. i 4.) i nie różniła się pomiędzy ramionami terapeutycznymi. W czasie trwania leczenia w badaniach dotyczących produktu leczniczego

MabThera w skojarzeniu z chemioterapią, leukopenia stopnia 3. i 4. (R-CHOP 88% wobec CHOP 79%, R-FC 23% wobec FC 12%), neutropenia stopnia 3. i 4. (R-CVP 24% wobec CVP 14%; R-CHOP 97% wobec CHOP 88%, R-FC 30% wobec FC 19% u wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL), pancytopenia 3. i 4. stopnia (R-FC 3% wobec FC 1% u wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL) były zwykle raportowane częściej niż w przypadku stosowania samej chemioterapii. Większa częstość występowania neutropenii u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera oraz chemioterapię nie była jednak związana z częstszym występowaniem zakażeń i zarażeń pasożytniczych w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko chemioterapią. W badaniach z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie, u pacjentów z PBL wcześniej nieleczonych, opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wykazano, że u do 25% pacjentów leczonych schematem R-FC wystąpiła przedłużająca się neutropenia (definiowana, jako liczba neutrofili utrzymująca się na poziomie poniżej $1 \times 10^9/l$ między 24 a 42 dniem po podaniu ostatniej dawki) lub neutropenia występująca z opóźnieniem (definiowana, jako liczba neutrofili poniżej $1 \times 10^9/l$ później, niż 42 dni po podaniu ostatniej dawki u pacjentów u których wcześniej nie występowała przedłużająca się neutropenia lub którzy zostali wyleczeni przed 42 dniem) po zastosowanym leczeniu MabThera plus FC. Nie stwierdzono różnic w częstościach występowania niedokrwistości. Odnotowano kilka przypadków późnej neutropenii, występującej ponad 4 tygodnie od daty ostatniego wlewu produktu leczniczego MabThera. W badaniu dotyczącym leczenia pierwszej linii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u pacjentów ze stopniem zaawansowania klinicznego Bineta C, występowało więcej zdarzeń niepożądanych w ramieniu otrzymującym schemat chemioterapii R-FC w porównaniu do ramienia otrzymującego schemat FC (R-FC 83% wobec FC 71%). W badaniu u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem PBL trombocytopenia 3. i 4. stopnia wystąpiła u 11% pacjentów w grupie R-FC w porównaniu do 9% pacjentów w grupie FC.

W badaniach dotyczących stosowania produktu leczniczego MabThera u pacjentów z makroglobulinemią

Waldenströma obserwowano przemijające zwiększenie poziomu przeciwciał IgM w wyniku inicjacji leczenia, co można łączyć z nadmierną lepkością surowicy i związanymi z tym objawami. Przemijające zwiększenie poziomu IgM powracało zazwyczaj do wartości, co najmniej takich jak wyjściowe, w ciągu 4 miesięcy.

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego zaobserwowano u 18,8% pacjentów, przy czym najczęściej zgłaszanymi działaniami były spadek ciśnienia i nadciśnienie. Odnotowano przypadki arytmii stopnia 3. i 4. (w tym częstoskurcz nadkomorowy i komorowy) oraz dławicy piersiowej, występujących podczas wlewu. Podczas leczenia podtrzymującego, częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych stopnia 3. i 4. była porównywalna pomiędzy pacjentami leczonymi produktem leczniczym MabThera i grupą kontrolną. Zdarzenia sercowe zaliczane do ciężkich działań niepożądanych (w tym migotanie przedsionków, zawał serca, niewydolność lewokomorowa oraz niedokrwienie mięśnia sercowego) odnotowano u 3% pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera, w porównaniu z <1% w grupie kontrolnej. W badaniach oceniających stosowanie produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania arytmii stopnia 3. i 4., głównie arytmii nadkomorowych takich jak częstoskurcz oraz trzepotanie/migotanie przedsionków, była wyższa w grupie otrzymującej R-CHOP (14 pacjentów, 6,9%) niż w grupie CHOP (3 pacjentów, 1,5%). Wszystkie przypadki arytmii wystąpiły w kontekście wlewu produktu leczniczego MabThera lub były związane z predysponującymi stanami, takimi jak gorączka, zakażenie i ostry zawał serca lub istniejącymi wcześniej chorobami układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami R-CHOP i CHOP dotyczących częstości występowania innych zdarzeń sercowych stopnia 3. i 4., w tym niewydolności serca, chorób mięśnia sercowego oraz objawów choroby wieńcowej. W badaniach terapii PBL całkowita częstość występowania zaburzeń kardiologicznych 3. i 4. stopnia była mała zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4% R-FC, 3% FC) jak i w badaniu u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (4% R-FC, 4% FC).

Układ oddechowy

Zgłoszono przypadki śródmiąższowej choroby płuc, niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia układu nerwowego

W okresie terapii (faza leczenia indukcyjnego, podczas której podawano R-CHOP przez nie więcej niż 8 cykli), u czterech pacjentów (2%) otrzymujących R-CHOP (wszyscy z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego) w pierwszym cyklu leczenia wystąpiły epizody zatorowo-zakrzepowe w obrębie naczyń mózgowych. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w częstości występowania innych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Dla porównania, u trzech pacjentów (1,5%) z grupy CHOP wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, pojawiające się w każdym z przypadków w okresie obserwacji. W badaniach terapii PBL całkowita częstość występowania zaburzeń układu nerwowego 3. i 4. stopnia była niska zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4% R-FC, 4% FC) jak i u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (3% R-FC, 3% FC).

Odnotowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) / zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS). Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały zaburzenia widzenia, ból głowy, napady padaczkowe i zmiany stanów świadomości, związane lub niezwiązane z nadciśnieniem tętniczym. Diagnoza PRES/RPLS wymaga potwierdzenia za pomocą neuroobrazowania. Odnotowane przypadki wystąpiły u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka PRES/RPLS, w tym ukrytymi chorobami, nadciśnieniem tętniczym, leczeniem immunosupresyjnym i (lub) chemioterapią.

Zaburzenia żołądka i jelit

W grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera w leczeniu chłoniaków nieziarniczych odnotowano perforację żołądka lub jelit, prowadzącą w niektórych przypadkach do zgonu. W większości z tych przypadków produkt leczniczy MabThera podawany był w skojarzeniu z chemioterapią.

Poziomy IgG

W badaniach klinicznych oceniających leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie produktem leczniczym MabThera, po wprowadzeniu leczenia średnie poziomy IgG utrzymywały się na poziomie niższym od dolnej granicy normy (DGN) (<7 g/l), zarówno w grupie kontrolnej, jak i grupie MabThera. W grupie kontrolnej średnie poziomy IgG zwiększały się następnie do poziomu przekraczającego DGN, natomiast w grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera utrzymywały się na stałym poziomie. Odsetek pacjentów ze stężeniem IgG poniżej DGN wynosił ok. 60% w grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera przez cały, dwuletni okres leczenia, podczas gdy w grupie kontrolnej zmniejszał się (36% po 2 latach).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki toksycznej nekrolizy naskórka oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Subpopulacje pacjentów - monoterapia produktem leczniczym MabThera

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starszych):

Częstość występowania działań niepożądanych wszystkich stopni i tych w stopniu 3 i 4 była porównywalna u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych (poniżej 65 lat).

Pacjenci z dużą masą guza:

U pacjentów z guzem o znacznej masie (bulky disease) obserwowano częstsze występowanie niepożądanych działań leku stopnia 3. i 4. niż u pacjentów z innymi postaciami choroby (25,6% wobec 15,4%). Częstość występowania działań niepożądanych dowolnego stopnia była zbliżona w obu grupach.

Kolejne cykle leczenia:

Odsetek pacjentów zgłaszających wystąpienie dowolnych działań niepożądanych i działań niepożądanych 3 i 4 stopnia podczas kolejnych cykli leczenia produktem leczniczym MabThera był podobny.

Subpopulacje pacjentów - produkt leczniczy MabThera w terapii skojarzonej

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starszych)

Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego 3. i 4. stopnia była większa u pacjentów starszych niż u młodszych (poniżej 65 lat), u pacjentów z PBL wcześniej nieleczonych, opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Ograniczone dane dotyczące stosowania wyższych niż zatwierdzone dawek produktu leczniczego MabThera do stosowania dożylnego pochodzą z badań klinicznych. Największą przebadaną u ludzi dożylną dawką produktu leczniczego MabThera jest 5000 mg (2250 mg/m²). Dawka ta została zbadana w badaniu z eskalacją dawki u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych zagrożeń dla bezpieczeństwa.

W przypadku przedawkowania leku należy natychmiast przerwać podawanie wlewu i prowadzić ścisłą obserwację pacjenta.

Trzem pacjentom w badaniu SABRINA (BO22334) nieumyślnie podano dożylnie produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych do zastosowania w NHL w dawce maksymalnie 2780 mg bez nieprzewidzianych reakcji.

Należy ściśle obserwować pacjentów, u których wystąpiło przedawkowanie lub pomyłka w leczeniu produktem leczniczym MabThera.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono pięć przypadków przedawkowania produktu leczniczego MabThera. Trzech przypadków nie zgłoszono jako zdarzenie niepożądane. Natomiast dwa zdarzenia niepożądane, które były zgłaszane, dotyczyły objawów grypopodobnych po dawce 1,8 g rytuksymabu i zakończonej zgonem z powodu niewydolności oddechowej po dawce 2 g rytuksymabu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i przeciwciała skoniugowane z lekami, kod ATC: L01FA01

Produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji.

Mechanizm działania

Rytuksymab wiąże się swoiście z przez błonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B.

Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach

innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złuszcany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.

Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcγ, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Działania farmakodynamiczne

Ilość obwodowych limfocytów B ulegała obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu leczniczego MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznanych za prawidłowe rozpoczynał się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji produktu leczniczego MabThera w dawce 1000 mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy produkt leczniczy MabThera jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Dwuetapowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, prowadzone w grupach równoległych badanie fazy Ib typu non-inferiority (SAWYER BO25341) z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL, porównujące parametry farmakokinetyczne, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej podskórnie w skojarzeniu z chemioterapią.

Celem pierwszego etapu było ustalenie dawki produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej podskórnie, która pozwala uzyskać stężenie C_{trough} produktu leczniczego MabThera podawanego podskórnie w surowicy porównywalne do uzyskiwanego po zastosowaniu produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie. Zakwalifikowano 64 chorych na PBL w dowolnym momencie leczenia przed 5. Cyklem podawania produktu leczniczego MabThera w postaci dożylnej w skojarzeniu z chemioterapią. Do celów drugiego etapu badania wybrano dawkę produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej podskórnie wynoszącą 1600 mg.

Celem drugiego etapu było wykazanie nie gorszej skuteczności (non-inferiority) w zakresie obserwowanego stężenia C_{min} między wybraną dawką produktu leczniczego MabThera podawaną podskórnie a porównawczą dawką produktu leczniczego MabThera podawaną dożylnie. Stu siedemdziesięciu sześciu chorych na PBL losowo przydzielono do następujących grup terapeutycznych:

- MabThera w postaci podawanej podskórnie (n= 88); pierwszy cykl z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera podawanego dożylnie w dawce 375 mg/m²pc. w skojarzeniu z chemioterapią plus kolejne cykle (2–6) z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera podawanego podskórnie w dawce 1600 mg w skojarzeniu z chemioterapią.

- MabThera w postaci podawanej dożylnie (n= 88): pierwszy cykl z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera podawanego dożylnie w dawce 375 mg/m² pc. w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie nie więcej niż 5 cykli z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera podawanego dożylnie w dawce 500 mg/m² pc. w skojarzeniu z chemioterapią.

Odsetki odpowiedzi na podstawie analizy danych 176 pacjentów biorących udział w etapie 2 badania SAWYER przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2 Wyniki dotyczące skuteczności dla badania SAWYER (BO25341) (populacja ITT ang. *Intent to Treat Population*)

		Etap 2 N = 176	
		Rytuksymab w postaci dożylnej (n = 88)	Rytuksymab w postaci podskórnej (n = 88)
ORR^a	Estymator punktowy	80,7% (n = 71)	85,2% (n = 75)
	95% CI	[70,9%, 88,3%]	[76,1%, 91,9%]
CRR^a	Estymator punktowy	31,8% (n = 28)	27,3% (n = 24)
	95% CI	[22,3%, 42,6%]	[18,3%, 37,8%]
PFS^b	Odsetek chorych z PFS	42,0% (n = 37)	34,1% (n = 30)
	95% CI	0,76 [0,47%, 1,23%]	

ORR – Odsetek Odpowiedzi (ang. *Overall Response Rate*)

CRR – Odsetek Odpowiedzi Całkowitych (ang. *Complete Response Rate*)

PFS – Przeżycie wolne od progresji (ang. *Progression-Free Survival*) (proporcja do zdarzenia, progresji choroby/nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny)

^a – w momencie wizyty po 3 miesiącach obserwacji (Etap 2)

^b – w momencie analizy końcowej (mediana okresu obserwacji wynosi 58 miesięcy)

Uzyskane wyniki potwierdzają, że profil ryzyka/korzyści produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej podskórnie w dawce 1600 mg jest zbliżony do profilu ryzyka/korzyści produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej dożylnie w dawce 500 mg/m² pc.

Immunogenność

Dane z programu badawczego produktu leczniczego MabThera w postaci podawanej podskórnie wskazują, że powstawanie przeciwciał przeciwchimerycznych po podaniu podskórnym jest porównywalne do obserwowanego po podaniu dożylnym. W badaniu SAWYER (BO25341) wskaźnik występowania przeciwciał skierowanych przeciwko rytuksymabowi, których powstawanie było wywołane lub nasilone przez leczenie, był zbliżony w obu grupach i wynosił odpowiednio 15% iv oraz 12% sc. Wskaźnik występowania przeciwciał skierowanych przeciwko rHuPH20, których powstawanie było wywołane lub nasilone przez leczenie, zbadany był wyłącznie w grupie przyjmującej produkt podskórnie i wynosił 12%. U żadnego z pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko rHuPH20 nie uzyskano dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał neutralizujących.

Kliniczne znaczenie rozwoju przeciwciał skierowanych przeciwko rytuksymabowi lub rHuPH20 po leczeniu z produktem leczniczym MabThera w postaci podawanej podskórnie jest nieznane. Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko rytuksymabowi lub rHuPH20 nie miała wpływu na bezpieczeństwo, skuteczność i parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego MabThera.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego MabThera w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji u chorych z PBL.

W dwóch otwartych, randomizowanych badaniach 817 wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem PBL i 552 chorych na PBL opornych na leczenie lub z nawrotem choroby przydzielano losowo do grupy leczonej wg schematu chemioterapii FC (fludarabina 25 mg/m² pc., cyklofosfamid 250 mg/m² pc., w dniach 1-3) podawanej co 4 tygodnie, łącznie 6 cykli, lub do grupy otrzymującej produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FC (R-FC). Produkt leczniczy MabThera podawany był w dawce 375 mg/m² pc. w 1. dniu pierwszego cyklu przed podaniem chemioterapii, a następnie w dawce 500 mg/m² pc. w 1. dniu każdego następnego cyklu terapii. Pacjenci nie byli zakwalifikowani do badania dotyczącego PBL u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby, jeśli wcześniej byli leczeni przeciwciałami monoklonalnymi lub jeśli wystąpiła u nich oporność (zdefiniowana jako brak uzyskania częściowej remisji w czasie nie mniej niż 6 miesięcy) na fludarabinę lub jakikolwiek analog nukleotydów. Końcowa analiza skuteczności objęła 810 pacjentów (403 R-FC, 407 FC) w pierwszym badaniu (Tabela 2a i Tabela 2b) i 552 pacjentów (276 R-FC, 276 FC) w badaniu u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (Tabela 3).

W badaniu z udziałem pacjentów w pierwszej linii leczenia, po medianie czasu obserwacji wynoszącej 48,1 miesiąca, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 55 miesięcy w grupie otrzymującej R-FC i 33 miesiące w grupie otrzymującej FC ($p < 0,0001$, log-rank test). W analizie czasu przeżycia całkowitego wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego na korzyść terapii wg schematu R-FC nad chemioterapią samym FC ($p = 0,0319$; test log-rank) (Tabela 2a). Poprawa PFS w stosunku do stanu wyjściowego była obserwowana u większości pacjentów w analizowanych podgrupach (tj. stadium Bineta A–C) (Tabela 2b).

Tabela 2a Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej
Przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia wg schematu MabThera plus
FC wobec schematu FC – mediana czasu obserwacji 48,1 miesiący

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Wartość p test log-rank	
Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Czas przeżycia całkowitego	NR	NR	0,0319	27%
Czas przeżycia wolnego od zdarzeń	31,3	51,8	<0,0001	44%
Odsetek odpowiedzi (CR, nPR lub PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.a.
Odsetek całkowitej odpowiedzi (CR)	16,9%	36,0%	<0,0001	n.a.
Czas trwania odpowiedzi*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Czas wolny od choroby**(DFS)	48,9	60,3	0,0520	31%
Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju	47,2	69,7	<0,0001	42%

Odsetek odpowiedzi i odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) były analizowane przy użyciu Testu Chi-squared. NR: (ang. *not reached*): nieosiągnięty; n.a.: (ang. *not applicable*): nie dotyczy

*: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR, nPR, PR;

**: odnosi się wyłącznie do chorych, u których uzyskano CR

Tabela 2b Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej
Współczynnik ryzyka przeżycia wolnego od progresji choroby wg stadiów Bineta
(populacja ITT) – mediana czasu obserwacji: 48,1 miesiąca

Przeżycie wolne od progresji	Liczba pacjentów		Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	Wartość p (test Walda, bez korekty)
	FC	R-FC		
Stadium Bineta A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stadium Bineta B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Stadium Bineta C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Przedział ufności

W badaniu u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 30,6 miesięcy w grupie otrzymującej R-FC i 20,6 miesięcy w grupie otrzymującej FC ($p = 0,0002$, log-rank test). Poprawa PFS w stosunku do stanu wyjściowego była obserwowana u większości pacjentów w analizowanych podgrupach. W analizie czasu przeżycia całkowitego stwierdzono nieznaczące, ale nieistotne statystycznie, wydłużenie czasu przeżycia całkowitego na korzyść terapii wg schematu R-FC w porównaniu do schematu FC. Brak parametrów farmakokinetycznych u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

Tabela 3 Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby – przegląd wyników dotyczących skuteczności leczenia wg schematu MabThera plus FC wobec schematu FC (mediana czasu obserwacji 25,3 miesiąca)

Parametr skuteczności	Szacowanie mediany czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące) wg Kaplana-Meiera			Zmniejszenie ryzyka
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	wartość p test log-rank	
Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Czas przeżycia całkowitego	51,9	NR	0,2874	17%
Czas przeżycia wolnego od zdarzeń	19,3	28,7	0,0002	36%
Odsetek odpowiedzi (CR, nPR lub PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Odsetek całkowitej odpowiedzi (CR)	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Czas trwania odpowiedzi*	27,6	39,6	0,0252	31%
Czas wolny od choroby**(DFS)	42,2	39,6	0,8842	-6%
Czas do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego innego rodzaju	34,2	NR	0,0024	35%

Odsetek odpowiedzi i odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) były analizowane przy użyciu Testu Chi-squared.

*: odnosi się wyłącznie do pacjentów, u których uzyskano CR, nPR, PR;

NR: (ang. *not reached*): nieosiągnięty;

n.a.: (ang. *not applicable*): nie dotyczy

**:: odnosi się wyłącznie do pacjentów, u których uzyskano CR

Wyniki innych badań z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii (włączając CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustynę i kladrybinę) w terapii pacjentów z rozpoznaniem PBL wcześniej nieleczonych i u pacjentów opornych na leczenie lub z

nawrotem choroby wykazały również wysoki odsetek odpowiedzi całkowitej oraz obiecujący odsetek PFS, aczkolwiek z nieznacznym zwiększeniem toksyczności terapii (zwłaszcza mielotoksyczności). Badania te potwierdzają słuszność stosowania produktu leczniczego MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.

Dane dotyczące w przybliżeniu 180 pacjentów leczonych wcześniej produktem leczniczym MabThera wskazują na uzyskanie klinicznej korzyści (włączając CR) i potwierdzają możliwość ponownego zastosowania produktu leczniczego MabThera.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań z produktem leczniczym MabThera we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nieziarniniaczymi chłoniakami grudkowymi i przewlekłą białaczką limfocytową. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji na temat zastosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt leczniczy MabThera podawano podskórnie wcześniej nieleczonym pacjentom z PBL w stałej dawce 1600 mg przez 5 cykli w odstępach 4-tygodniowych, po pierwszym cyklu leczenia produktem leczniczym MabThera podawanym dożylnie, w skojarzeniu z chemioterapią (fludarabina i cyklofosfamid (FC)). Poziom C_{max} rytuksymabu w surowicy w szóstym cyklu był niższy w grupie, której podawano lek podskórnie niż w grupie, która przyjmowała go dożylnie, a wartości średniej geometrycznej (CV%) wynosiły odpowiednio 202 (36,1) $\mu\text{g/ml}$ i 280 (24,6) $\mu\text{g/ml}$. Współczynnik średniej geometrycznej ($C_{max, sc}/C_{max, iv}$) wynosił 0,719 (90% CI: 0,653; 0,792). Średnia geometryczna wartości t_{max} w grupie przyjmującej produkt leczniczy MabThera podskórnie wynosiła ok. 3 dni, w porównaniu z wartością t_{max} obserwowaną w chwili zakończenia lub tuż przed zakończeniem infuzji w grupie przyjmującej produkt leczniczy MabThera dożylnie. Średnia geometryczna wartość C_{trough} (CV%) w 5. cyklu (przed podaniem dawki w 6. cyklu) była wyższa w grupie otrzymującej produkt leczniczy MabThera podskórnie niż w grupie, której podawano produkt leczniczy MabThera dożylnie (odpowiednio 97,5 $\mu\text{g/ml}$ (42,6) i 61,5 $\mu\text{g/ml}$ (63,9)). Skorygowany współczynnik średniej geometrycznej [90% CI] wynosił 1,53 [1,27-1,85]. Średnia geometryczna wartości AUC (CV%) w 6. cyklu była wyższa w grupie, której podawano produkt podskórnie niż w grupie leczonej dożylnie (odpowiednio 4088 $\mu\text{g}\cdot\text{dobę/ml}$ (34,2) i 3630 $\mu\text{g}\cdot\text{dobę/ml}$ (32,8)). Skorygowany współczynnik średniej geometrycznej [90% CI] wynosił 1,10 [0,98-1,24].

Na podstawie analizy popPK badania BO25341 (SAWYER) oszacowano, że bezwzględna biodostępność wyniosła 68,4%.

Dystrybucja/Eliminacja

Szacowany okres półtrwania produktu leczniczego MabThera 1600 mg do podawania podskórnego wynosi 30 dni, szacowany klirens - 0,22 l/dobę, a objętość dystrybucji kompartmentu centralnego - 4,65 l.

Szczególne grupy pacjentów

Tak jak w każdym przypadku przeciwciał monoklonalnych parametry PK rytuksymabu zależą od powierzchni ciała. Wszystkie parametry dotyczące klirensu i objętości wzrastały wraz ze wzrostem powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA). Ponadto centralna objętość była nieco niższa u kobiet (o 9%) w porównaniu do mężczyzn. Parametry wchłaniania po podskórnym podaniu ulegały obniżeniu wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI). Warunkowe symulacje, które stanowiły podsumowanie wszystkich zależności ekspozycji na rytuksymab od powierzchni ciała, wykazały, że chociaż stała podskórna dawka prowadzi do większych różnic w ekspozycji (C_{trough} i AUC_{τ}) pomiędzy pacjentami o małej i dużej powierzchni ciała w porównaniu do dawkowania dożylnego dostosowanego do masy ciała, to umożliwia ona utrzymanie wartości C_{trough} i AUC_{τ} dla wszystkich grup o określonej powierzchni ciała na poziomach, które nie są niższe niż te

uzyskane po dożylnym podaniu leku, a tym samym na utrzymanie co najmniej tego samego docelowego wysycenia co w przypadku dawkowania dożylnego. W przypadku pacjentów o masie ciała >90 kg, wartości C_{trough} były takie same po dożylnym i podskórnym podaniu leku. W przypadku pacjentów o masie ciała 60-90 kg i <60 kg, średnie wartości C_{trough} po dożylnym podaniu leku były odpowiednio o około 16% i 34% niższe w porównaniu do podskórnego podania leku. Podobnie u pacjentów z wartością BSA w górnym tercylu, wartości C_{trough} były podobne zarówno po dożylnym, jak i podskórnym podaniu leku. U pacjentów z BSA w środkowym i dolnym tercylu średnie wartości C_{trough} po dożylnym dawkowaniu były odpowiednio o 12% i 26% niższe niż po podaniu podskórnym. Ponadto, oprócz zależności od powierzchni ciała, również klirens zależny od czasu był wyższy u pacjentów z większym guzem w momencie rozpoczęcia badania, co jest zgodne z eliminacją uzależnioną od wartości docelowych. Wyższy klirens zależny od czasu u pacjentów z większym obciążeniem chorobą może prowadzić do niższej początkowej ekspozycji oraz dłuższego czasu niezbędnego do osiągnięcia tej samej ekspozycji co u pacjentów z mniejszym obciążeniem chorobą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rytuksymab wykazuje wysoką swoistość dla antygenu CD 20 występującego na limfocytach B. Badania toksyczności prowadzone na małpach cynomolgus nie wykazały innych efektów farmakologicznych niż oczekiwane zmniejszenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej i tkance limfatycznej.

Przeprowadzono badania toksycznego wpływu leku na rozwój wewnątrzmaciczny na małpach cynomolgus, które otrzymywały go w dawce 100 mg/kg (w dniach ciąży od 20 do 50). Badania te nie wykazały oznak toksycznego wpływu rytuksymabu na płód. Stwierdzono jednak zależne od dawki, farmakologiczne obniżenie liczebności limfocytów B w narządach limfoidalnych i w organizmach płodów, utrzymujące się po urodzeniu, z towarzyszącym zmniejszeniem stężenia IgG u noworodków, których matki otrzymały lek. U tych zwierząt liczby limfocytów B wróciły do normy w ciągu 6 miesięcy od porodu, przy czym zaobserwowane zmiany nie wywarły niekorzystnego wpływu na reakcję na immunizację.

Nie przeprowadzano standardowych badań właściwości mutagennych, jako że nie mają one zastosowania dla tej cząsteczki chemicznej. Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach mających na celu ustalenie działania rakotwórczego rytuksymabu.

Nie przeprowadzano badań w celu określenia wpływu rytuksymabu lub rHuPH20 na płodność samców i samic. Badania toksyczności ogólnej na małpach cynomolgus nie ujawniły szkodliwego wpływu na narządy rozrodcze u samców i samic. Nie zaobserwowano też wpływu rHuPH20 na jakość nasienia.

W badaniach wpływu na rozwój zarodka/płodu u myszy rHuPH20 była przyczyną zmniejszonej masy ciała płodu i strat poimplantacyjnych na poziomach ekspozycji układowej przewyższającej poziom ekspozycji terapeutycznej u człowieka.

Nie ma dowodów na dysmorfogenezę (tj. teratogenezę) wynikającą z ekspozycji układowej na rHuPH20.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20)

Histydyna

Histydyny chlorowodorek jednowodny

α , α - trehaloza dwuwodna

Metionina

Polisorbat 80 (E433)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie obserwowano niezgodności między produktem leczniczym MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, a strzykawkami z polipropylenu lub poliwęglanu, igłami transferowymi i iniekcijnymi ze stali nierdzewnej oraz korkami Luer z polietylenu.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Po pierwszym otworzeniu fiolki

Po przeniesieniu z fiolki do strzykawki produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 48 godzin w temperaturze 2°C - 8°C, a następnie 8 godzin w temperaturze 30°C w rozproszonym świetle dziennym.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, przygotowanie go powinno mieć miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych, a odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed działaniem światła słonecznego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z przezroczystego szkła typu I z korkiem z kauczuku butylowego z aluminiowym uszczelnieniem i niebieskim odrywającym plastikowym krążkiem typu flip-off, zawierające 1600 mg rytuksymabu w 13,4 ml.
Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy MabThera dostarczany jest w jałowych, wolnych od konserwantów, pozbawionych substancji pirogennych, przeznaczonych do jednorazowego użycia fiolkach. Do przygotowania produktu leczniczego MabThera należy użyć jałowej igły i strzykawki. Na fiolce umieszczona jest odklejana naklejka zawierająca informacje dotyczące dawki, drogi podania i wskazania. Przed podaniem leku naklejkę tę należy odклеić z fiolki i umieścić na strzykawce. Należy ściśle przestrzegać poniższych zaleceń dotyczących stosowania i utylizacji strzykawek i innych ostrych narzędzi medycznych:

- Nie wolno ponownie używać użytych już raz igieł i strzykawek
- Zużyte igły i strzykawki powinny być umieszczane w pojemniku na narzędzia ostre (jednorazowy pojemnik odporny na przekłucie).

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/067/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 maja 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056 5802
USA

Samsung BioLogics
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987
Korea

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639, Grenzach-Wyhlen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty można złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Wskazania nieonkologiczne:

Podmiot odpowiedzialny (MAH) musi dostarczyć wszystkim lekarzom, którzy prawdopodobnie będą przepisywać produkt leczniczy MabThera, zestaw zawierający elementy wymienione poniżej:

Informacja o produkcie
Karta Ostrzegawcza dla Pacjenta

Karta Ostrzegawcza dla Pacjenta otrzymującego produkt leczniczy MabThera ze wskazań innych niż onkologiczne powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- konieczność noszenia zawsze ze sobą karty i okazywania jej wszystkim lekarzom prowadzącym leczenie
- ostrzeżenie o ryzyku wystąpienia zakażeń i PML, włączając objawy
- potrzebę skontaktowania się pacjentów z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów

Treść Karty Ostrzegawczej dla Pacjenta należy ustalić z narodowymi organami kompetentnymi przed dystrybucją.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
rytuksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 10 mg/ml rytuksymabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu cytrynian, polisorbat 80, sodu chlorek, wodorotlenek sodu, kwas solny, wodę do wstrzykiwań.
Należy przeczytać ulotkę w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
100 mg / 10 ml
2 fiolki po 10 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/067/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
rytuksymab
iv.

2. SPOSÓB PODANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Fiolka 10 ml (10 mg/ml)
100 mg / 10 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
rytuksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 10 mg/ml rytuksymabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu cytrynian, polisorbat 80, sodu chlorek, wodorotlenek sodu, kwas solny, wodę do wstrzykiwań.
Należy przeczytać ulotkę w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
500 mg / 50 ml
1 fiolka 50 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/067/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
rytuksymab
iv.

2. SPOSÓB PODANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Fiolka 50 ml (10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MabThera 1400 mg roztwór do wstrzykiwań podskórnych
rytuksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 1400 mg rytuksymabu w 11,7 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20)
Histrydyna
Histrydyny chlorowodorek jednowodny
 α , α - trehaloza dwuwodna
Metionina
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań podskórnych
1400 mg / 11,7 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do podawania podskórnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/067/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

MabThera 1400 mg roztwór do wstrzykiwań podskórnych
rytuksymab
podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wyłącznie do podawania podskórnego

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1400 mg /11,7 ml

6. INNE

Informacja zamieszczona na odklejalnej naklejce

Nr serii (Lot)
MabThera 1400 mg
rytuksymab

1400 mg /11,7 ml

sc. w chłoniakach nieziarniczych

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MabThera 1600 mg roztwór do wstrzykiwań podskórnych
rytuksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 1600 mg rytuksymabu w 13,4 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20)
Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
 α , α -trehaloza dwuwodna
Metionina
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1600 mg / 13,4 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do podawania podskórnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁĄŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/067/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

MabThera 1600 mg roztwór do wstrzykiwań podskórnych
rytuksymab
podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wyłącznie do podawania podskórnego

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1600 mg /13,4 ml

6. INNE

Informacja zamieszczona na odklejalnej naklejce

Nr serii (Lot)
MabThera 1600 mg
rytuksymab

1600 mg /13,4 ml

sc. w przewlekłej białaczce limfocytowej

KARTA OSTRZEGAWCZA DLA PACJENTA OTRZYMUJĄCEGO LEK MABTHERA ZE WSKAZAŃ INNYCH NIŻ ONKOLOGICZNE

Karta Ostrzegawcza dla pacjenta

otrzymującego lek MabThera ze wskazań innych niż onkologiczne

Dlaczego pacjent leczony lekiem MabThera otrzymuje Kartę Ostrzegawczą?

Lek MabThera może zwiększyć ryzyko rozwoju zakażeń. Karta Ostrzegawcza dla pacjenta zawiera ważne informacje:

- o których pacjent powinien wiedzieć przed leczeniem lekiem,
- jakie są objawy sugerujące wystąpienie zakażenia,
- co pacjent powinien zrobić w przypadku gdy podejrzewa u siebie wystąpienie zakażenia.

Karta Ostrzegawcza zawiera również nazwisko pacjenta i nazwisko lekarza prowadzącego i jego numer telefonu.

Jak pacjent powinien postępować z otrzymaną Kartą Ostrzegawczą?

- Powinien mieć ją zawsze przy sobie – np. w portfelu czy portmonetce;
- Powinien ją pokazywać każdemu lekarzowi, w tym także lekarzowi stomatologowi lub pielęgniarce prowadzącym jakiekolwiek leczenie, nie tylko lekarzowi specjalście prowadzącemu leczenie lekiem MabThera.

Ponieważ działania niepożądane leku mogą wystąpić do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia to Kartę Ostrzegawczą należy nosić przy sobie przez okres do 2 lat od czasu przyjęcia ostatniej dawki leku MabThera.

Kiedy pacjent nie powinien otrzymać leku MabThera?

Pacjent nie powinien być leczony lekiem MabThera, jeśli występuje u niego czynne zakażenie lub ma poważne problemy z układem odpornościowym.

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli przyjmuje się lub wcześniej przyjmowało leki wpływające na układ odpornościowy, w tym leki stosowane w chemioterapii.

Co dodatkowo pacjent powinien wiedzieć?

Bardzo rzadko, lek MabThera może powodować ciężkie zakażenie mózgu nazywane postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML), które może zakończyć się śmiercią.

- Do objawów PML należą:
 - zaburzenia świadomości, utrata pamięci, kłopoty z myśleniem,
 - utrata równowagi lub zmiany w sposobie chodzenia czy mówienia
 - spadek siły lub osłabienie jednej połowy ciała,
 - niewyraźne widzenie lub utrata wzroku.

Jeśli pojawi się jakikolwiek z tych objawów, należy natychmiast zgłosić to lekarzowi lub pielęgniarce. Należy także poinformować ich o otrzymywaniu leku MabThera.

Gdzie mogę uzyskać więcej informacji?

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z Ulotką dla Pacjenta.

Informacje dotyczące leczenia i osoby lekarza prowadzącego

Data podania ostatniej dawki leku: _____

Data podania pierwszej dawki leku: _____

Imię i nazwisko pacjenta: _____

Imię i nazwisko lekarza: _____

Numer telefonu lekarza: _____

Należy pamiętać, żeby podczas wizyty u lekarza mieć przy sobie listę wszystkich innych przyjmowanych leków.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących informacji zawartych w tej Karcie Ostrzegawczej należy o to zapytać lekarza lub pielęgniarkę.

Jakie są objawy sugerujące wystąpienie zakażenia?

Należy zwrócić uwagę na następujące objawy, mogące sugerować zakażenie:

- gorączka, uporczywy kaszel,
- utrata masy ciała,
- ból bez urazu,
- złe samopoczucie lub apatia.

Jeśli pojawi się jakikolwiek z tych objawów sugerujących wystąpienie zakażenia, należy natychmiast zgłosić to lekarzowi lub pielęgniarce. Należy także poinformować ich o otrzymywaniu leku MabThera.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji rytuksymab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie. Patrz punkt 4

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek MabThera i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MabThera
3. Jak stosować lek MabThera
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek MabThera
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek MabThera i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek MabThera

Lek MabThera zawiera substancję czynną rytuksymab. Jest to białko zwane przeciwciałem monoklonalnym. Rytuksymab wiąże się z powierzchnią białych krwinek zwanych limfocytami B. Po związaniu się rytuksymabu z powierzchnią tych komórek następuje ich śmierć.

W jakim celu stosuje się lek MabThera

Lek MabThera może być stosowany w leczeniu kilku różnych chorób u osób dorosłych i dzieci. Lekarz może przepisać lek MabThera w leczeniu:

a) Chłoniaków nieziarniczych

Chłoniaki nieziarnicze są chorobami tkanki limfatycznej (część układu odpornościowego), które oddziałują na określony rodzaj białych krwinek zwanych limfocytami B.

U dorosłych lek MabThera może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, tzw. chemioterapeutykami.

Lek MabThera można także zastosować jako leczenie podtrzymujące przez okres 2 lat po zakończeniu leczenia początkowego u pacjentów dorosłych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie.

U dzieci i młodzieży lek MabThera jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią.

b) Przewlekłej białaczki limfocytowej

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęściej występującą postacią białaczek u osób dorosłych. PBL dotyczy konkretnych limfocytów, komórek B, które powstają ze szpiku kostnego i rozwijają się w węzłach chłonnych. Pacjenci z PBL mają zbyt dużo nieprawidłowych limfocytów, zgromadzonych głównie w szpiku i we krwi. Rozmnażanie się i rozprzestrzenianie tych nieprawidłowych limfocytów B jest przyczyną objawów, które mogą występować u pacjentów. Lek MabThera w połączeniu z chemioterapią niszczy te komórki, które są stopniowo usuwane z organizmu w wyniku procesów biologicznych.

c) Reumatoidalnego zapalenia stawów

Lek MabThera jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Niektóre z występujących u pacjentów objawów powodują limfocyty B. Lek MabThera jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u chorych, u których próbowano już stosować inne leki, które jednak albo przestały działać, albo nie działały wystarczająco skutecznie lub powodowały wystąpienie działań niepożądanych. Lek MabThera jest na ogół stosowany w połączeniu z innym lekiem nazywanym metotreksatem.

Lek MabThera spowalnia powodowane przez proces zapalny uszkodzenie stawów i poprawia zdolność do codziennej aktywności.

Najlepszą odpowiedź na leczenie lekiem MabThera obserwuje się u pacjentów, u których stwierdza się czynnik reumatoidalny (czynnik RF) i (lub) przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (przeciwciała dla białka CCP). Oba wskaźniki są często stwierdzane u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i potwierdzają rozpoznanie tej choroby.

d) Ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń

Lek MabThera jest stosowany w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (nazywaną dawniej ziarniniakowatością Wegenera) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń, w skojarzeniu z glikokortykosteroidami.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń to dwie postaci zapalenia naczyń krwionośnych, które dotyczą głównie płuc i nerek, lecz mogą się rozwijać także w innych narządach. Z przyczyną powstawania tych schorzeń związane są limfocyty B.

e) Pęcherzycy zwykłej

Lek MabThera jest stosowany w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pęcherzyca zwykła jest chorobą autoimmunologiczną, powodującą występowanie bolesnych pęcherzy na skórze i tkankach pokrywających jamę ustną, nos, gardło i narządy płciowe.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MabThera

Kiedy nie stosować leku MabThera:

- jeśli pacjent ma uczulenie na rytuksymab lub inne podobne białka lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występuje czynne, ciężkie zakażenie
- jeśli pacjent jest w stanie silnie obniżonej odporności
- jeśli pacjent choruje na ciężką niewydolność serca lub ciężką niekontrolowaną chorobę serca z jednoczesnym występowaniem reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń, mikroskopowego zapalenia naczyń lub pęcherzycy zwykłej

Nie należy przyjmować leku MabThera, jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych stwierdzeń. W razie wątpliwości przed przyjęciem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku MabThera należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki:

- jeśli pacjent podejrzewa, że ma zapalenie wątroby lub przebył zapalenie wątroby w przeszłości. W nielicznych przypadkach u pacjentów, którzy przebyli zapalenie wątroby typu B, może wystąpić ponowny epizod zapalenia wątroby, który w bardzo rzadkich przypadkach może być śmiertelny. Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wywiadzie zostaną dokładnie przebadani przez lekarza w kierunku objawów aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- jeśli pacjent chorował kiedykolwiek na chorobę serca (np. na dławicę piersiową, zaburzenia rytmu serca lub niewydolność serca) lub występowały u niego trudności w oddychaniu.

Jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych stwierdzeń (lub w razie wątpliwości), przed przyjęciem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Może być konieczna szczególna opieka ze strony lekarza prowadzącego podczas leczenia lekiem MabThera.

Ten lek zawiera 7,0 mg polisorbatu 80 w każdej fiole 10 ml i 35 mg polisorbatu 80 w każdej fiole 50 ml, co odpowiada 0,7 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Należy również porozmawiać z lekarzem jeżeli będzie konieczne jakiekolwiek szczepienie w najbliższej przyszłości, również z powodu podróży do innego kraju. Niektóre szczepionki nie powinny być stosowane w tym samym czasie co MabThera, a także miesiące po otrzymaniu leku. Lekarz prowadzący sprawdzi czy pacjent powinien otrzymać jakąś szczepionkę przed leczeniem lekiem MabThera.

W przypadku leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowości z zapaleniem naczyń, mikroskopowego zapalenia naczyń lub pęcherzycy zwykłej należy poinformować lekarza także

- o wszelkich istniejących zakażeniach, również tych o łagodnym przebiegu, takich jak przeziębienie. Komórki zabijane przez lek MabThera pomagają w zwalczaniu zakażeń. Dlatego infekcje powinny być wyleczone przed przyjęciem leku. Osoby często lub ciężko chorujące na zakażenia w przeszłości powinny poinformować o tym lekarza.

Dzieci i młodzież

Chłoniaki nieziarnicze

Lek MabThera może być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 6 miesięcy i starszych z chłoniakami nieziarniczymi, a szczególnie z chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) z dodatnim antygenem CD20, chłoniakiem Burkitta (ang. *Burkitt lymphoma*, BL)/białaczką typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B) (ang. *B-cell acute leukaemia*, BAL) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta (ang. *Burkitt-like lymphoma*, BLL).

Osoby w wieku poniżej 18 lat lub ich rodzice/opiekunowie powinni porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed podaniem leku.

Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń lub mikroskopowe zapalenie naczyń

Lek MabThera może być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat z ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (nazywaną dawniej ziarniniakowością Wegenera) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń. Obecnie nie ma zbyt wielu danych dotyczących stosowania leku MabThera u dzieci i młodzieży z innymi chorobami.

Osoby w wieku poniżej 18 lat lub ich rodzice/opiekunowie powinni porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed podaniem leku.

Lek MabThera a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarence o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty i leków ziołowych. Lek MabThera może wpływać na działanie innych leków. Inne leki mogą również wpływać na działanie leku MabThera.

Należy koniecznie zwrócić się do lekarza, jeśli:

- pacjent przyjmuje leki na nadciśnienie. Pacjent może zostać poproszony o nieprzyjmowanie tych leków 12 godzin przed podaniem leku MabThera, ponieważ u niektórych osób podczas przyjmowania leku MabThera może wystąpić spadek ciśnienia tętniczego krwi
- pacjent kiedykolwiek przyjmował leki wpływające na układ odpornościowy – np. chemioterapię lub leki immunosupresyjne.

Jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych stwierdzeń (lub w razie wątpliwości), przed przyjęciem leku MabThera należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce przed zastosowaniem tego leku. MabThera może przenikać przez łożysko i wpływać na nienarodzone dziecko.

Kobiety w wieku rozrodczym i ich partnerzy powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w trakcie leczenia lekiem MabThera i w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia.

Lek MabThera przenika do mleka kobiecego w bardzo niewielkich ilościach. Ponieważ nie są znane długoterminowe skutki dla niemowląt karmionych piersią, przez ostrożność nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia lekiem MabThera i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy leczenie lekiem MabThera wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Lek MabThera zawiera sód

Ten lek zawiera 52,6 mg sodu (główny składnik soli kuchennej) w każdej fiołce 10 ml oraz 263,2 mg w każdej fiołce 50 ml. Odpowiada to 2,6% (dla fiołki 10 ml) i 13,2% (dla fiołki 50 ml) zalecanego maksymalnego dziennego spożycia sodu dla osoby dorosłej.

3. Jak stosować lek MabThera

Jak podawany jest lek MabThera

Lek MabThera jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę doświadczonych w stosowaniu tego leku. Pacjent będzie uważnie obserwowany podczas podawania leku na wypadek wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

Lek MabThera jest zawsze podawany w kroplówce (wlew dożylny).

Leki podawane przed każdym podaniem leku MabThera

Przed każdą infuzją pacjent otrzyma leki (tzw. premedykację) zapobiegające wystąpieniu potencjalnych reakcji na podanie leku MabThera lub zmniejszające nasilenie tych reakcji.

Ile leku zostanie podane i jak często

a) Jeśli pacjent jest leczony na chłoniaki nieziarnicze

- *W przypadku stosowania leku MabThera pojedynczo*
Wlewy leku podawane są w tygodniowych odstępach, przez 4 tygodnie. Możliwe jest powtórzenie cyklu leczenia lekiem MabThera.
- *W przypadku stosowania leku MabThera w skojarzeniu z chemioterapią*
Lek MabThera podawany jest tego samego dnia co chemioterapia. Zazwyczaj w odstępach co 3 tygodnie do 8 razy.
- W przypadku gdy zastosowane leczenie przynosi korzyści, lek MabThera może być zastosowany w leczeniu podtrzymującym raz na 2 lub 3 miesiące przez okres 2 lat. Jednakże, w zależności od odpowiedzi na leczenie tym lekiem, lekarz może zmienić zalecenia.
- Jeżeli pacjent nie ma skończonych 18 lat, otrzyma lek MabThera wraz z chemioterapią. Lek MabThera zostanie podany do 6 razy w okresie 3,5-5,5 miesięcy.

b) Jeśli pacjent jest leczony na przewlekłą białaczkę limfocytową

W przypadku stosowania leku MabThera w skojarzeniu z chemioterapią, wlew leku MabThera podawany jest w dniu 0 cyklu 1, a potem w 1. dniu każdego cyklu terapii, w sumie przez 6 cykli. Każdy cykl trwa 28 dni. Chemioterapia powinna być podawana po wlewie leku MabThera. Lekarz może zdecydować o zastosowaniu dodatkowego leczenia.

c) Jeśli pacjent jest leczony na reumatoidalne zapalenie stawów

Każdy cykl leczenia polega na podaniu dwóch oddzielnych infuzji w odstępie 2 tygodni. Możliwe jest wielokrotne powtarzanie cykli leczenia lekiem MabThera. O tym, czy lek należy dalej podawać, zdecyduje lekarz w zależności od objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby. Może to nastąpić po upływie kilku miesięcy.

d) Jeśli pacjent jest leczony na ziarniniakowość z zapaleniem naczyń lub mikroskopowe zapalenie naczyń

Leczenie z zastosowaniem leku MabThera obejmuje cztery oddzielne wlewy podawane w tygodniowych odstępach. Przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem leku MabThera zwykle podaje się kortykosteroidy drogą wstrzyknięcia. Lekarz w dowolnym momencie może rozpocząć doustne podawanie kortykosteroidów w celu leczenia schorzenia pacjenta.

Jeśli pacjent ma 18 lat lub więcej i dobrze odpowie na leczenie, może otrzymać lek MabThera w leczeniu podtrzymującym. Będzie ono podawane jako 2 oddzielne wlewy w odstępie 2 tygodni, po których pacjent będzie otrzymywał 1 wlew co 6 miesięcy przez co najmniej 2 lata. Lekarz prowadzący może zdecydować o dłuższym leczeniu lekiem MabThera (do 5 lat), w zależności od odpowiedzi pacjenta na lek.

e) Jeśli pacjent jest leczony na pęcherzycę zwykłą

Każdy cykl leczenia polega na podaniu dwóch oddzielnych wlewów w odstępie 2 tygodni. Jeśli pacjent dobrze odpowiada na leczenie, może otrzymywać lek MabThera w leczeniu podtrzymującym. Będzie ono podawane po 1 roku i po 18 miesiącach od początkowego leczenia, co 6 miesięcy jeśli potrzeba lub w zależności od odpowiedzi pacjenta na ten lek.

W razie dodatkowych pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne lub umiarkowane, lecz niektóre mogą być ciężkie i mogą powodować konieczność wdrożenia leczenia. W rzadkich przypadkach, niektóre z tych reakcji mogą prowadzić do zgonu.

Reakcja na wlew

W ciągu pierwszych 24 godzin od wlewu mogą wystąpić gorączka, dreszcze, uczucie zimna. Rzadziej mogą wystąpić: ból w miejscu podania, pęcherzyki na skórze, świąd skóry, nudności, uczucie zmęczenia, bóle głowy, trudności w oddychaniu, zwiększone ciśnienie krwi, świszczący oddech, uczucie dyskomfortu w gardle, obrzęk języka lub gardła, katar lub świąd błony śluzowej nosa, wymioty, uderzenia gorąca lub kołatanie serca, zawał serca lub niewielka liczba płytek krwi. U osób, u których przed leczeniem występowała choroba serca lub dławica piersiowa, może nastąpić nasilenie tych reakcji. Jeśli wystąpią którekolwiek z tych objawów u dorosłego pacjenta lub dziecka, **należy natychmiast powiadomić osobę podającą wlew leku**, ponieważ może wystąpić konieczność spowolnienia szybkości wlewu lub jego przerwania. Może być konieczne wdrożenie dodatkowego leczenia lekami przeciwhistaminowymi lub paracetamolem. Kiedy objawy ustąpią lub zmniejszy się ich nasilenie, wlew leku będzie kontynuowany. Istnieje zmniejszone prawdopodobieństwo wystąpienia tych reakcji po drugim wlewie. Lekarz może zdecydować o zaprzestaniu dalszego leczenia lekiem MabThera z powodu wystąpienia ciężkich reakcji na wlew.

Zakażenia

Należy natychmiast powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów zakażenia u dorosłego pacjenta lub dziecka, na przykład:

- gorączki, kaszlu, bólu gardła, piekącego bólu podczas oddawania moczu, osłabienia lub ogólnego złego samopoczucia
- utraty pamięci, problemów z myśleniem, trudności w chodzeniu lub utraty widzenia – te objawy mogą być spowodowane bardzo rzadką, ciężką infekcją mózgu, która może zakończyć się zgonem (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia – PML)
- gorączki, bólu głowy i sztywności karku, braku koordynacji (ataksja), zmian osobowości, omamów, zmiany stanu świadomości, napadów drgawkowych lub śpiączki – mogą one być spowodowane poważnym zakażeniem mózgu (enterowirusowe zapalenie opon i mózgu), które może być śmiertelne

U pacjentów podczas leczenia lekiem MabThera może wystąpić zakażenie. Często są to przeziębienia, jednak może to być również zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego i ciężkie zakażenia wirusowe. Objawy te wymieniono w punkcie „Inne działania niepożądane”.

Pacjenci leczeni z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń, mikroskopowego zapalenia naczyń lub pęcherzycy zwykłej znajdą tę informację również w Kartach Ostrzegawczych dla Pacjenta, którą otrzymali od lekarza. Jest ważnym, by zatrzymać Kartę Ostrzegawczą i pokazać ją swojemu partnerowi lub opiekunowi.

Reakcje skórne

Bardzo rzadko mogą wystąpić poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, które mogą zagrażać życiu. Może wystąpić zaczerwienienie, często z pęcherzami, które mogą pojawiać się na skórze lub na błonach śluzowych jamy ustnej, okolic narządów płciowych czy na powiekach, z towarzyszącą gorączką. **Należy natychmiast zgłosić lekarzowi, jeśli pojawi się jakikolwiek z tych objawów.**

Inne działania niepożądane

a) Jeśli dorosły pacjent lub dziecko są leczeni z powodu chłoniaków nieziarnicznych lub przewlekłej białaczki limfocytowej

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zapalenia bakteryjne lub wirusowe, zapalenie oskrzeli
- zmniejszenie liczby białych krwinek występujące z gorączką lub bez gorączki, zmniejszenie liczby płytek krwi
- nudności
- łysienie skóry głowy, dreszcze, ból głowy
- osłabiona odporność – z powodu zmniejszenia ilości niektórych specyficznych białek (tzw. immunoglobulin, IgG) we krwi, które pomagają uchronić się przed zakażeniem

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- zakażenia krwi (posocznica), zapalenie płuc, półpasiec, przeziębienie, zakażenia oskrzeli, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanym przyczynie, zapalenie zatok, wirusowe zapalenie wątroby typu B
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), zmniejszenie liczby wszystkich krwinek
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- podwyższony poziom cukru we krwi, zmniejszenie masy ciała, obrzęk twarzy i ciała, zwiększenie aktywności enzymu LDH we krwi, obniżony poziom wapnia we krwi
- skórne zaburzenia czucia, takie jak: drętwienie, mrowienie, kłucie, pieczenie, łaskotanie, niedoczulica
- uczucie pobudzenia, trudności z zasypianiem
- silne zaczerwienienie twarzy i innych obszarów skóry w konsekwencji rozszerzenia naczyń krwionośnych
- zawroty głowy, niepokój

- wzmożone wydzielanie łez, zaburzenia wydzielania i oczyszczania oka, zapalenie oka (spojówki)
- dzwonięcie w uszach, ból ucha
- zaburzenia pracy serca (zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, przyspieszone bicie serca)
- nadciśnienie lub niedociśnienie krwi, spadek ciśnienia przy przyjmowaniu pionowej pozycji ciała
- skurcz mięśni dróg oddechowych, co powoduje rżenie (skurcz oskrzeli), zapalenie, podrażnienie płuc, gardła lub zatok, skrócenie oddechu, katar
- wymioty, biegunka, ból brzucha, podrażnienie i (lub) owrzodzenie gardła i jamy ustnej, trudności w przełykaniu, zaparcia, niestrawność
- zaburzenia apetytu: zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu prowadzące do zmniejszenia masy ciała
- pokrzywka, wzmożona potliwość, poty nocne
- zaburzenia mięśniowe – wzmożone napięcie mięśni, ból stawów, ból mięśni, ból pleców i karku
- ból nowotworowy
- ogólne złe samopoczucie, niepokój, zmęczenie, dreszcze, objawy grypy
- niewydolność wielonarządowa

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 osób):

- zaburzenia krzepnięcia, zmniejszenie wytwarzania czerwonych krwinek i zwiększenie rozpadu czerwonych krwinek (aplastyczna niedokrwistość hemolityczna), powiększone węzły chłonne
- pogorszenie nastroju i zmniejszenie zainteresowania lub odczuwania przyjemności z codziennych aktywności, nerwowość
- zaburzenia smaku – zmiany smaku różnych produktów
- zaburzenia serca – spowolniony rytm pracy serca lub ból w klatce piersiowej (dławica)
- astma, niedotlenienie narządów
- obrzęk żołądka

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób):

- przemijające zwiększenie ilości niektórych typów przeciwciał we krwi (tzw. immunoglobulin, IgM), zaburzenia chemiczne we krwi spowodowane niszczeniem komórek nowotworowych
- uszkodzenie nerwów rąk i nóg, paraliż twarzy
- niewydolność serca
- zapalenie naczyń krwionośnych, w tym prowadzące do wystąpienia objawów skórnych
- niewydolność oddechowa
- uszkodzenie (perforacja) ściany jelita
- ciężkie zaburzenia skórne, powstawanie pęcherzy na skórze, które może być zagrożeniem życia. Zaczernienie, często z pęcherzami, które mogą pojawiać się na skórze lub na błonach śluzowych jamy ustnej, okolic narządów płciowych czy na powiekach, z towarzyszącą gorączką
- niewydolność nerek
- ciężka utrata widzenia (objaw uszkodzenia nerwów czaszkowych)

Działania niepożądane o częstości nieznannej (działania występujące z nieznaną częstością):

- opóźnione zmniejszenie liczby białych krwinek
- zmniejszenie liczby płytek krwi, spowodowane wlewem (odwracalne), które w rzadkich przypadkach może być śmiertelne
- utrata słuchu, utrata czynności innych zmysłów
- zakażenie/zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych (enterowirusowe zapalenie opon i mózgu)

Dzieci i młodzież z chłoniakami nieziarniczymi:

Zasadniczo działania niepożądane u dzieci i młodzieży z chłoniakami nieziarniczymi były podobne do działań niepożądanych zaobserwowanych u dorosłych z chłoniakami nieziarniczymi lub przewlekłą białaczką limfocytową. Najczęstszymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi była gorączka powiązana z małą liczbą określonych białych krwinek (neutrofili), stanami zapalnymi lub podrażnieniem wyściółki jamy ustnej i reakcjami alergicznymi (nadwrażliwością).

b) Jeśli pacjent jest leczony na reumatoidalne zapalenie stawów

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenia takie jak zapalenia płuc (bakteryjne)
- ból w trakcie oddawania moczu (zakażenia dróg moczowych)
- reakcje alergiczne, które najczęściej występują w trakcie wlewu, ale mogą się pojawić nawet do 24 godzin po wlewie
- zmiany ciśnienia tętniczego krwi, nudności, zaczerwienienie, gorączka, uczucie swędzenia, ciekący lub zablokowany nos i kichanie, drżenia, szybkie bicie serca, uczucie zmęczenia
- ból głowy
- zmiany w badaniach laboratoryjnych przeprowadzanych przez lekarza. Dotyczy to zmniejszenia ilości niektórych specyficznych białek we krwi (immunoglobulin), które pomagają uchronić się przed zakażeniem

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- zakażenia dróg oddechowych takie jak zapalenie oskrzeli
- uczucie pełności lub tętniącego bólu u podstawy nosa, w okolicy oczu, i policzków (zapalenie zatok), ból brzucha, wymioty i biegunka, kłopoty z oddychaniem
- zakażenia grzybicze stóp (stopa atlety)
- wysoki poziom cholesterolu w surowicy krwi
- skórne zaburzenia czucia, takie jak: drętwienie, mrowienie, kłucie lub pieczenie, rwa kulszowa, migrena, zawroty głowy
- łysienie
- lęk, depresja
- niestrawność, biegunka, zgaga, podrażnienie i (lub) owrzodzenie gardła i ust
- ból brzucha, pleców, mięśni i (lub) stawów

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 osób):

- nadmierne zatrzymanie płynów w obrębie twarzy i ciała
- zapalenie, podrażnienie i (lub) uczucie zaciśnięcia płuc, gardła, kaszel
- reakcje skórne włączając pokrzywkę, swędzenie i wysypkę
- reakcje alergiczne włączając sapanie, brak tchu, obrzęk twarzy i języka, zasłabnięcie

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób):

- zespół objawów występujących w ciągu kilku tygodni od wlewu leku MabThera obejmujący podobne do alergicznych reakcje takie jak: wysypka, swędzenie, ból stawów, obrzęk węzłów chłonnych i gorączka
- powstawanie pęcherzy na skórze, które może być zagrożeniem życia. Zaczerwienienie, często z pęcherzami, które mogą pojawiać się na skórze lub na błonach śluzowych jamy ustnej, okolic narządów płciowych czy na powiekach, z towarzyszącą gorączką

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- ciężkie zakażenie wirusowe
- zakażenie/zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych (enterowirusowe zapalenie opon i mózgu)

Do innych rzadko zgłaszanych działań niepożądanych leku MabThera należą: zmniejszenie liczby białych krwinek we krwi (granulocytów obojętnochłonnych), które pomagają zwalczać zakażenia. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie (patrz informacje zawarte w tym punkcie w części **Zakażenia**).

c) Jeśli pacjent jest leczony na ziarniniakowość z zapaleniem naczyń lub mikroskopowe zapalenie naczyń

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenia takie jak: zakażenia w obrębie klatki piersiowej, zakażenia układu moczowego (ból przy oddawaniu moczu), przeziębienia i zakażenia wirusem opryszczki
- reakcje alergiczne, które występują najczęściej w czasie wlewu, lecz może do nich dojść również do 24 godzin po wlewie
- biegunka
- kaszel lub duszność
- krwawienie z nosa
- podwyższone ciśnienie tętnicze
- ból stawów lub pleców
- skurcze lub drżenie mięśni
- zawroty głowy
- drżenie (często drżenie dłoni)
- problemy ze snem (bezsenność)
- obrzęk dłoni lub kostek

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- niestrawność
- zaparcie
- wysypki skórne, w tym trądzik lub wypryski
- zaczerwienienie skóry
- gorączka
- niedrożność nosa lub wydzielina z nosa
- napięcie lub ból mięśni
- ból mięśni lub dłoni bądź stóp
- mała liczba krwinek czerwonych (anemia)
- mała liczba płytek krwi
- zwiększenie stężenia potasu we krwi
- zmiany rytmu serca lub przyspieszenie akcji serca

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób):

- powstawanie pęcherzy na skórze, które może być zagrożeniem życia. Zaczerwienienie, często z pęcherzami, które mogą pojawiać się na skórze lub na błonach śluzowych jamy ustnej, okolic narządów płciowych czy na powiekach, z towarzyszącą gorączką
- nawrót zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- ciężkie zakażenie wirusowe
- zakażenie/zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych (enterowirusowe zapalenie opon i mózgu)

Dzieci i młodzież z ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń

Działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń były na ogół podobne do działań niepożądanych występujących u dorosłych pacjentów z ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zakażenia, reakcje alergiczne i nudności.

d) Jeśli pacjent jest leczony na pęcherzycę zwykłą

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- reakcje alergiczne, których wystąpienie jest najbardziej prawdopodobne podczas wlewu, ale mogą wystąpić do 24 godzin po infuzji
- ból głowy
- zakażenia, takie jak zakażenia płucne
- długotrwała depresja
- wypadanie włosów

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- zakażenia, takie jak przeziębienie, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenia oczu, pleśniawki i zakażenia dróg moczowych (ból przy oddawaniu moczu)
- zaburzenia nastroju, takie jak drażliwość i depresja
- zaburzenia skóry, takie jak swędzenie, pokrzywka i łagodne guzki
- uczucie zmęczenia lub zawroty głowy
- gorączka
- ból stawów lub pleców
- ból brzucha
- bóle mięśni
- szybsze niż zwykle bicie serca

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- ciężkie zakażenie wirusowe
- zakażenie/zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych (enterowirusowe zapalenie opon i mózgu)

Lek MabThera może również spowodować zmiany w wynikach badań laboratoryjnych przeprowadzanych przez lekarza.

W przypadku stosowania leku MabThera w skojarzeniu z innymi lekami, niektóre z działań niepożądanych mogą wystąpić w związku z przyjmowaniem tych innych leków.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek MabThera

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności umieszczonego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek MabThera

- Substancją czynną jest rytuksymab. Jedna fiolka o pojemności 10 ml zawiera 100 mg rytuksymabu (10 mg/ml). Jedna fiolka o pojemności 50 ml zawiera 500 mg rytuksymabu (10 mg/ml).
- Pozostałe składniki leku to sodu cytrynian (E 331), polisorbat 80 (E 433), sodu chlorek, wodorotlenek sodu (E 524), kwas solny (E 507) i woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Lek MabThera zawiera sól”.

Jak wygląda lek MabThera i co zawiera opakowanie

Lek MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji to przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do bladożółtego płyn, dostarczany w bezbarwnej szklanej fiolce z gumowym korkiem laminowanym fluorożywicą z aluminiowym uszczelnieniem i czerwonym plastikowym kapslem typu flip-off.

Fiolka 10 ml – opakowanie zawiera 2 fiolki

Lek MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji to przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do bladożółtego płyn, dostarczany w bezbarwnej szklanej fiolce z gumowym korkiem laminowanym fluorożywicą z aluminiowym uszczelnieniem i szarym plastikowym kapslem typu flip-off.

Fiolka 50 ml – opakowanie zawiera 1 fiolkę

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639, Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 7 039831

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438000

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

MabThera 1400 mg roztwór do wstrzykiwań podskórnych rytuksymab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek MabThera i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MabThera
3. Jak stosować lek MabThera
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek MabThera
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek MabThera i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek MabThera

Lek MabThera zawiera substancję czynną rytuksymab. Jest to białko zwane przeciwciałem monoklonalnym. Rytuksymab wiąże się z powierzchnią białych krwinek zwanych limfocytami B. Po związaniu się rytuksymabu z powierzchnią tych komórek następuje ich śmierć.

Lek MabThera jest dostępny w postaci roztworu podawanego w kroplówce (MabThera 100 mg lub MabThera 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do wlewu) oraz roztworu podawanego w zastrzyku podskórnym (MabThera 1400 mg lub 1600 mg, roztwór do wstrzykiwań podskórnych).

W jakim celu stosuje się lek MabThera

Lek MabThera 1400 mg może być stosowany w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze.

- Chłoniaki nieziarnicze są chorobami tkanki limfatycznej (część układu odpornościowego), które oddziałują na określony rodzaj białych krwinek zwanych limfocytami B.

Lek MabThera 1400 mg może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, tzw. chemioterapeutykami.

Na początku leczenia lek MabThera jest zawsze podawany w kroplówce (wlew dożylny).

Następnie pacjent otrzymuje lek MabThera w zastrzyku podskórnym. Lekarz podejmie decyzję, kiedy rozpocząć podawanie leku MabThera w zastrzyku.

Lek MabThera można także zastosować jako leczenie podtrzymujące przez okres 2 lat po zakończeniu leczenia początkowego u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MabThera

Kiedy nie stosować leku MabThera:

- jeśli pacjent ma uczulenie na rytuksymab lub inne, podobne białka lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma uczulenie na hialuronidazę (enzym, który zwiększa wchłanianie wstrzykniętej substancji czynnej)
- jeśli u pacjenta występuje czynne, ciężkie zakażenie

- jeśli pacjent ma słaby układ odpornościowy

Nie należy przyjmować leku MabThera, jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych stwierdzeń. W razie wątpliwości przed przyjęciem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku MabThera należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki:

- jeśli pacjent podejrzewa, że ma zapalenie wątroby lub przeżył zapalenie wątroby w przeszłości. W nielicznych przypadkach u pacjentów, którzy przeżyli zapalenie wątroby typu B, może wystąpić ponowny epizod zapalenia wątroby, który w bardzo rzadkich przypadkach może być śmiertelny. Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wywiadzie zostaną dokładnie przebadani przez lekarza w kierunku objawów aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
- jeśli pacjent chorował kiedykolwiek na chorobę serca (np. na dławicę piersiową, zaburzenia rytmu serca lub niewydolność serca) lub występowały u niego trudności w oddychaniu.

Jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych stwierdzeń (lub w razie wątpliwości), przed przyjęciem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Może być konieczna szczególna opieka ze strony lekarza prowadzącego podczas leczenia lekiem MabThera.

Ten lek zawiera 7,02 mg polisorbatu 80 w każdej fiole 15 ml, co odpowiada 0,6 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Należy również porozmawiać z lekarzem jeżeli będzie konieczne jakiekolwiek szczepienie w najbliższej przyszłości, również z powodu podróży do innego kraju. Niektóre szczepionki nie powinny być stosowane w tym samym czasie co lek MabThera, a także miesiące po otrzymaniu leku. Lekarz prowadzący sprawdzi czy pacjent powinien otrzymać jakąś szczepionkę przed leczeniem lekiem MabThera.

Dzieci i młodzież

Obecnie nie ma zbyt wiele danych na temat leczenia lekiem MabThera u dzieci i młodzieży; osoby w wieku poniżej 18 lat lub ich rodzice/opiekunowie powinni zapytać lekarza, czy lek ten może być u nich stosowany.

Lek MabThera a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty i leków ziołowych. Lek MabThera może wpływać na działanie innych leków. Inne leki mogą również wpływać na działanie leku MabThera.

Należy koniecznie zwrócić się do lekarza, jeśli:

- pacjent przyjmuje leki na nadciśnienie. Pacjent może zostać poproszony o nieprzyjmowanie tych leków 12 godzin przed podaniem leku MabThera, ponieważ u niektórych osób podczas przyjmowania leku MabThera może wystąpić spadek ciśnienia krwi
- pacjent kiedykolwiek przyjmował leki wpływające na układ odpornościowy – np. chemioterapię lub leki immunosupresyjne

Jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych stwierdzeń (lub w razie wątpliwości), przed przyjęciem leku MabThera należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku. Lek MabThera może przenikać przez łożysko i wpływać na nienarodzone dziecko.

Kobiety w wieku rozrodczym i ich partnerzy powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w trakcie leczenia lekiem MabThera i w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia.

Lek MabThera przenika do mleka kobiecego w bardzo niewielkich ilościach. Ponieważ nie są znane długoterminowe skutki dla niemowląt karmionych piersią, przez ostrożność nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia lekiem MabThera i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy leczenie lekiem MabThera wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Lek MabThera zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w fiolce o pojemności 11,7 ml, tzn. jest zasadniczo wolny od sodu.

3. Jak stosować lek MabThera

Jak podawany jest lek MabThera

Lek MabThera jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę doświadczonych w stosowaniu tego leku. Pacjent będzie uważnie obserwowany podczas podawania leku na wypadek wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

Na początku leczenia lek MabThera jest zawsze podawany w kroplówce (wlew dożylny).

Następnie pacjent otrzyma lek MabThera w zastrzyku podskórnym trwającym około 5 minut. Na szklanej fiolce umieszczona jest odklejana naklejka zawierająca informacje dotyczące leku. Lekarz lub pielęgniarka umieści tę naklejkę na strzykawce przed wstrzyknięciem.

Lekarz podejmie decyzję kiedy rozpocząć podawanie leku MabThera w zastrzyku.

Zastrzyk podskórny podawany jest w brzuch. Nie podaje się go w inne miejsca ciała ani w miejsca na brzuchu, w których skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, tkliwa, stwardniała lub w miejscach, w których występują znamiona lub blizny.

Leki podawane przed każdym podaniem leku MabThera

Przed każdą infuzją pacjent otrzyma leki (tzw. premedykację) zapobiegające wystąpieniu potencjalnych reakcji na podanie leku MabThera lub zmniejszające nasilenie tych reakcji.

Ile leku zostanie podane i jak często

- Lek MabThera będzie podawany w tym samym dniu co chemioterapia, na ogół co 3 tygodnie nie więcej niż 8 razy.
- W przypadku uzyskania dobrej reakcji na leczenie pacjent może otrzymywać lek MabThera w terapii podtrzymującej co 2 lub 3 miesiące przez 2 lata.

Lekarz może wprowadzać zmiany w zależności od reakcji na lek.

W razie dodatkowych pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne lub umiarkowane, lecz niektóre mogą być ciężkie i mogą powodować konieczność wdrożenia leczenia. W rzadkich przypadkach, niektóre z tych reakcji mogą prowadzić do zgonu.

Reakcje w miejscu wkłucia

U wielu pacjentów występują miejscowe reakcje w miejscu podania leku. Należą do nich: ból, obrzęk, sińce, krwawienie, zaczerwienienie skóry, swędzenie i wysypka.

Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lekiem MabThera, jeśli reakcje te są ciężkie.

Zakażenia

Należy natychmiast powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów zakażenia, na przykład:

- gorączki, kaszlu, bólu gardła, piekącego bólu podczas oddawania moczu, osłabienia lub ogólnego złego samopoczucia
- utraty pamięci, problemów z myśleniem, trudności w chodzeniu lub utraty widzenia – te objawy mogą być spowodowane bardzo rzadką, ciężką infekcją mózgu, która może zakończyć się zgonem (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia – PML)
- gorączki, bólu głowy i sztywności karku, braku koordynacji (ataksja), zmian osobowości, omamów, zmiany stanu świadomości, napadów drgawkowych lub śpiączki – mogą one być spowodowane poważnym zakażeniem mózgu (enterowirusowe zapalenie opon i mózgu), które może być śmiertelne

U pacjentów podczas leczenia lekiem MabThera może wystąpić zakażenie. Często są to przeziębienia, jednak może to być również zapalenie płuc lub zakażenie układu moczowego. Objawy te wymieniono w punkcie „Inne działania niepożądane”.

Inne działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zapalenia bakteryjne lub wirusowe, zapalenie oskrzeli
- zmniejszenie liczby białych krwinek występujące z gorączką lub bez gorączki, zmniejszenie liczby płytek krwi
- nudności
- łysienie skóry głowy, dreszcze, ból głowy
- osłabiona odporność – z powodu zmniejszenia ilości niektórych specyficznych białek (tzw. immunoglobulin, IgG) we krwi, które pomagają uchronić się przed zakażeniem

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- zakażenia krwi (posocznica), zapalenie płuc, półpasiec, przeziębienie, zakażenia oskrzeli, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanym przyczynie, zapalenie zatok, wirusowe zapalenie wątroby typu B
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), zmniejszenie liczby wszystkich krwinek
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- podwyższony poziom cukru we krwi, zmniejszenie masy ciała, obrzęk twarzy i ciała, zwiększenie aktywności enzymu LDH we krwi, obniżony poziom wapnia we krwi
- skórne zaburzenia czucia, takie jak: drętwienie, mrowienie, kłucie, pieczenie, łaskotanie, niedoczulica
- uczucie pobudzenia, trudności z zasypianiem
- silne zaczerwienienie twarzy i innych obszarów skóry w konsekwencji rozszerzenia naczyń krwionośnych
- zawroty głowy, niepokój
- wzmożone wydzielanie łez, zaburzenia wydzielania i oczyszczania oka, zapalenie oka (spojówki)
- dzwonienie w uszach, ból ucha
- zaburzenia pracy serca (zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, przyspieszone bicie serca)
- nadciśnienie lub niedociśnienie krwi, spadek ciśnienia przy przyjmowaniu pionowej pozycji ciała
- skurcz mięśni dróg oddechowych, co powoduje rżenie (skurcz oskrzeli), zapalenie, podrażnienie płuc, gardła lub zatok, skrócenie oddechu, katar

- wymioty, biegunka, ból brzucha, podrażnienie i (lub) owrzodzenie gardła i jamy ustnej, trudności w przełykaniu, zaparcia, niestrawność
- zaburzenia apetytu: zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu prowadzące do zmniejszenia masy ciała
- pokrzywka, wzmożona potliwość, poty nocne
- zaburzenia mięśniowe – wzmożone napięcie mięśni, ból stawów, ból mięśni, ból pleców i karku
- ból w obrębie guza
- ogólne złe samopoczucie, niepokój, zmęczenie, dreszcze, objawy grypy
- niewydolność wielonarządowa

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 osób):

- zaburzenia krzepnięcia, zmniejszenie wytwarzania czerwonych krwinek i zwiększenie rozpadu czerwonych krwinek (aplastyczna niedokrwistość hemolityczna), powiększone węzły chłonne
- pogorszenie nastroju i zmniejszenie zainteresowania lub odczuwania przyjemności z codziennych aktywności, nerwowość
- zaburzenia smaku – zmiany smaku różnych produktów
- zaburzenia serca – spowolniony rytm pracy serca lub ból w klatce piersiowej (dławica)
- astma, niedotlenienie narządów
- obrzęk żołądka

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób):

- przemijające zwiększenie ilości niektórych typów przeciwciał we krwi (tzw. immunoglobulin, IgM), zaburzenia chemiczne we krwi spowodowane niszczeniem komórek nowotworowych
- uszkodzenie nerwów rąk i nóg, paraliż twarzy
- niewydolność serca
- zapalenie naczyń krwionośnych, w tym prowadzące do wystąpienia objawów skórnych
- niewydolność oddechowa
- uszkodzenie (perforacja) ściany jelita
- ciężkie zaburzenia skórne, powstawanie pęcherzy na skórze, które może być zagrożeniem życia
- niewydolność nerek
- ciężka utrata widzenia (objaw uszkodzenia nerwów czaszkowych)

Działania niepożądane o częstości nieznannej (działania występujące z nieznaną częstością):

- opóźnione zmniejszenie liczby białych krwinek
- zmniejszenie liczby płytek krwi, spowodowane wlewem (odwracalne), które w rzadkich przypadkach może być śmiertelne
- utrata słuchu, utrata czynności innych zmysłów
- zakażenie/zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych (enterowirusowe zapalenie opon i mózgu)

Lek MabThera może również powodować zmiany w badaniach laboratoryjnych przeprowadzanych przez lekarza.

Jeśli pacjent otrzymuje lek MabThera razem z innymi lekami, niektóre działania niepożądane mogą wynikać z ich stosowania.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek MabThera

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek MabThera 1400 mg, roztwór do wstrzykiwań podskórnych

- Substancją czynną jest rytuksymab. Każda fiolka zawiera 1400 mg rytuksymabu w 11,7 ml. Jeden ml zawiera 120 mg rytuksymabu.
- Pozostałe składniki leku to rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, α , α -trehaloza dwuwodna, metionina, polisorbat 80 (E 433) i woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Lek MabThera zawiera sól”.

Jak wygląda lek MabThera 1400 mg, roztwór do wstrzykiwań podskórnych i co zawiera opakowanie

Lek MabThera jest w postaci gotowego do użycia, opalizującego, przejrzystego, bezbarwnego lub żółtawego płynu, dostępnego w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w bezbarwnej szklanej fiolce z gumowym korkiem zaciśniętym aluminiowym uszczelnieniem z różowym plastikowym odrywaniem krążkiem typu flip-off.

Każda fiolka zawiera 1400 mg rytuksymabu w 11,7 ml. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę leku.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639, Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

MabThera 1600 mg roztwór do wstrzykiwań podskórnych rytuksymab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek MabThera i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MabThera
3. Jak stosować lek MabThera
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek MabThera
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek MabThera i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek MabThera

Lek MabThera zawiera substancję czynną rytuksymab. Jest to białko zwane przeciwciałem monoklonalnym. Rytuksymab wiąże się z powierzchnią białych krwinek zwanych limfocytami B. Po związaniu się rytuksymabu z powierzchnią tych komórek następuje ich śmierć.

Lek MabThera jest dostępny w postaci roztworu podawanego w kroplówce (MabThera 100 mg lub MabThera 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do wlewu) oraz roztworu podawanego w zastrzyku podskórnym (MabThera 1400 mg lub 1600 mg, roztwór do wstrzykiwań podskórnych).

W jakim celu stosuje się lek MabThera

Lek MabThera 1600 mg może być stosowany w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.

- Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęściej występującą postacią białaczek u osób dorosłych. PBL dotyczy konkretnych limfocytów, komórek B, które powstają w szpiku kostnym i rozwijają się w węzłach chłonnych. Pacjenci z PBL mają zbyt dużą ilość nieprawidłowych limfocytów, zgromadzonych głównie w szpiku i we krwi. Rozmnażanie się i rozprzestrzenianie tych nieprawidłowych limfocytów B jest przyczyną objawów, które mogą występować u pacjenta.
Lek MabThera w połączeniu z chemioterapią niszczy te komórki, które są stopniowo usuwane z organizmu w wyniku procesów biologicznych.

Lek MabThera 1600 mg będzie podawany w skojarzeniu z innymi lekami, tzw. chemioterapeutykami. Na początku leczenia lek MabThera jest zawsze podawany w kroplówce (wlew dożylny).

Następnie pacjent otrzymuje lek MabThera w zastrzyku podskórnym. Lekarz podejmie decyzję, kiedy rozpocząć podawanie leku MabThera w zastrzyku.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MabThera

Kiedy nie stosować leku MabThera:

- jeśli pacjent ma uczulenie na rytuksymab lub inne, podobne białka lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma uczulenie na hialuronidazę (enzym, który zwiększa wchłanianie wstrzykniętej substancji czynnej)
- jeśli u pacjenta występuje czynne, ciężkie zakażenie
- jeśli pacjent ma słaby układ odpornościowy.

Nie należy przyjmować leku MabThera, jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych stwierdzeń. W razie wątpliwości przed przyjęciem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku MabThera należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki:

- jeśli pacjent podejrzewa, że ma zapalenie wątroby lub przebył zapalenie wątroby w przeszłości. W nielicznych przypadkach u pacjentów, którzy przebyli zapalenie wątroby typu B, może wystąpić ponowny epizod zapalenia wątroby, który w bardzo rzadkich przypadkach może być śmiertelny. Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wywiadzie zostaną dokładnie przebadani przez lekarza w kierunku objawów aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
- jeśli pacjent chorował kiedykolwiek na chorobę serca (np. na dławicę piersiową, zaburzenia rytmu serca lub niewydolność serca) lub występowały u niego trudności w oddychaniu.

Jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych stwierdzeń (lub w razie wątpliwości), przed przyjęciem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Może być konieczna szczególna opieka ze strony lekarza prowadzącego podczas leczenia lekiem MabThera.

Ten lek zawiera 8,04 mg polisorbatu 80 w każdej fiole 20 ml, co odpowiada 0,6 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Należy również porozmawiać z lekarzem jeżeli będzie konieczne jakiekolwiek szczepienie w najbliższej przyszłości, również z powodu podróży do innego kraju. Niektóre szczepionki nie powinny być stosowane w tym samym czasie co lek MabThera, a także miesiące po otrzymaniu leku. Lekarz prowadzący sprawdzi czy pacjent powinien otrzymać jakąś szczepionkę przed leczeniem lekiem MabThera.

Dzieci i młodzież

Obecnie nie ma zbyt wiele danych na temat leczenia lekiem MabThera u dzieci i młodzieży; osoby w wieku poniżej 18 lat lub ich rodzice/opiekunowie powinni zapytać lekarza, czy lek ten może być u nich stosowany.

Lek MabThera a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty i leków ziołowych. Lek MabThera może wpływać na działanie innych leków. Inne leki mogą również wpływać na działanie leku MabThera.

Należy koniecznie zwrócić się do lekarza, jeśli:

- pacjent przyjmuje leki na nadciśnienie. Pacjent może zostać poproszony o nieprzyjmowanie tych leków 12 godzin przed podaniem leku MabThera, ponieważ u niektórych osób podczas przyjmowania leku MabThera może wystąpić spadek ciśnienia krwi
- pacjent kiedykolwiek przyjmował leki wpływające na układ odpornościowy – np. chemioterapię lub leki immunosupresyjne

Jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych stwierdzeń (lub w razie wątpliwości), przed przyjęciem leku MabThera należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku. Lek MabThera może przenikać przez łożysko i wpływać na nienarodzone dziecko.

Kobiety w wieku rozrodczym i ich partnerzy powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w trakcie leczenia lekiem MabThera i w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia.

Lek MabThera przenika do mleka kobiecego w bardzo niewielkich ilościach. Ponieważ nie są znane długoterminowe skutki dla niemowląt karmionych piersią, przez ostrożność nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia lekiem MabThera i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy leczenie lekiem MabThera wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Lek MabThera zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w fiolce o pojemności 13,4 ml, tzn. jest zasadniczo wolny od sodu.

3. Jak stosować lek MabThera

Jak podawany jest lek MabThera

Lek MabThera jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę doświadczonych w stosowaniu tego leku. Pacjent będzie uważnie obserwowany podczas podawania leku na wypadek wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

Na początku leczenia lek MabThera jest zawsze podawany w kroplówce (wlew dożylny).

Następnie pacjent otrzyma lek MabThera w zastrzyku podskórnym trwającym około 7 minut. Na szklanej fiolce umieszczona jest odklejana naklejka zawierająca informacje dotyczące leku. Lekarz lub pielęgniarka umieści tę naklejkę na strzykawce przed wstrzyknięciem.

Lekarz podejmie decyzję kiedy rozpocząć podawanie leku MabThera w zastrzyku.

Zastrzyk podskórny podawany jest w brzuch. Nie podaje się go w inne miejsca ciała ani w miejsca na brzuchu, w których skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, tkliwa, stwardniała lub w miejscach, w których występują znamiona lub blizny.

Leki podawane przed każdym podaniem leku MabThera

Przed każdą infuzją pacjent otrzyma leki (tzw. premedykację) zapobiegające wystąpieniu potencjalnych reakcji na podanie leku MabThera lub zmniejszające nasilenie tych reakcji.

Ile leku zostanie podane i jak często

W przypadku stosowania leku MabThera w skojarzeniu z chemioterapią, wlew leku MabThera podawany jest w dniu 0 cyklu 1, a potem w 1. dniu każdego cyklu terapii, w sumie przez 6 cykli. Każdy cykl trwa 28 dni. Chemioterapia powinna być podawana po wlewie leku MabThera.

Lekarz może zdecydować o zastosowaniu dodatkowego leczenia.

W razie dodatkowych pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne lub umiarkowane, lecz niektóre mogą być ciężkie i mogą powodować konieczność wdrożenia leczenia. W rzadkich przypadkach, niektóre z tych reakcji mogą prowadzić do zgonu.

Reakcje w miejscu wkłucia

U wielu pacjentów występują miejscowe reakcje w miejscu podania leku. Należą do nich: ból, obrzęk, sińce, krwawienie, zaczerwienienie skóry, swędzenie i wysypka.

Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lekiem MabThera, jeśli reakcje te są ciężkie.

Zakażenia

Należy natychmiast powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów zakażenia, na przykład:

- gorączki, kaszlu, bólu gardła, piekącego bólu podczas oddawania moczu, osłabienia lub ogólnego złego samopoczucia
- utraty pamięci, problemów z myśleniem, trudności w chodzeniu lub utraty widzenia – te objawy mogą być spowodowane bardzo rzadką, ciężką infekcją mózgu, która może zakończyć się zgonem (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia – PML)
- gorączki, bólu głowy i sztywności karku, braku koordynacji (ataksja), zmian osobowości, omamów, zmiany stanu świadomości, napadów drgawkowych lub śpiączki – mogą one być spowodowane bardzo rzadkim, poważnym zakażeniem mózgu (enterowirusowe zapalenie opon i mózgu), które może być śmiertelne

U pacjentów podczas leczenia lekiem MabThera może wystąpić zakażenie. Często są to przeziębienia, jednak może to być również zapalenie płuc lub zakażenie układu moczowego. Objawy te wymieniono w punkcie „Inne działania niepożądane”.

Inne działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zapalenia bakteryjne lub wirusowe, zapalenie oskrzeli
- zmniejszenie liczby białych krwinek występujące z gorączką lub bez gorączki, zmniejszenie liczby płytek krwi
- nudności
- łysienie skóry głowy, dreszcze, ból głowy
- osłabiona odporność – z powodu zmniejszenia ilości niektórych specyficznych białek (tzw. immunoglobulin, IgG) we krwi, które pomagają uchronić się przed zakażeniem

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- zakażenia krwi (posocznica), zapalenie płuc, półpasiec, przeziębienie, zakażenia oskrzeli, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznaną przyczynę, zapalenie zatok, wirusowe zapalenie wątroby typu B
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), zmniejszenie liczby wszystkich krwinek
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- podwyższony poziom cukru we krwi, zmniejszenie masy ciała, obrzęk twarzy i ciała, zwiększenie aktywności enzymu LDH we krwi, obniżony poziom wapnia we krwi
- skórne zaburzenia czucia, takie jak: drętwienie, mrowienie, kłucie, pieczenie, łaskotanie, niedoczulica
- uczucie pobudzenia, trudności z zasypianiem
- silne zaczerwienienie twarzy i innych obszarów skóry w konsekwencji rozszerzenia naczyń krwionośnych
- zawroty głowy, niepokój

- wzmożone wydzielanie łez, zaburzenia wydzielania i oczyszczania oka, zapalenie oka (spojówki)
- dzwonienie w uszach, ból ucha
- zaburzenia pracy serca (zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, przyspieszone bicie serca)
- nadciśnienie lub niedociśnienie krwi, spadek ciśnienia przy przyjmowaniu pionowej pozycji ciała
- skurcz mięśni dróg oddechowych, co powoduje rżenie (skurcz oskrzeli), zapalenie, podrażnienie płuc, gardła lub zatok, skrócenie oddechu, katar
- wymioty, biegunka, ból brzucha, podrażnienie i (lub) owrzodzenie gardła i jamy ustnej, trudności w przełykaniu, zaparcia, niestrawność
- zaburzenia apetytu: zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu prowadzące do zmniejszenia masy ciała
- pokrzywka, wzmożona potliwość, poty nocne
- zaburzenia mięśniowe – wzmożone napięcie mięśni, ból stawów, ból mięśni, ból pleców i karku
- ból w obrębie guza
- ogólne złe samopoczucie, niepokój, zmęczenie, dreszcze, objawy grypy
- niewydolność wielonarządowa

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 osób):

- zaburzenia krzepnięcia, zmniejszenie wytwarzania czerwonych krwinek i zwiększenie rozpadu czerwonych krwinek (aplastyczna niedokrwistość hemolityczna), powiększone węzły chłonne
- pogorszenie nastroju i zmniejszenie zainteresowania lub odczuwania przyjemności z codziennych aktywności, nerwowość
- zaburzenia smaku – zmiany smaku różnych produktów
- zaburzenia serca – spowolniony rytm pracy serca lub ból w klatce piersiowej (dławica)
- astma, niedotlenienie narządów
- obrzęk żołądka

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób):

- przemijające zwiększenie ilości niektórych typów przeciwciał we krwi (tzw. immunoglobulin, IgM), zaburzenia chemiczne we krwi spowodowane niszczeniem komórek nowotworowych
- uszkodzenie nerwów rąk i nóg, paraliż twarzy
- niewydolność serca
- zapalenie naczyń krwionośnych, w tym prowadzące do wystąpienia objawów skórnych
- niewydolność oddechowa
- uszkodzenie (perforacja) ściany jelita
- ciężkie zaburzenia skórne, powstawanie pęcherzy na skórze, które może być zagrożeniem życia
- niewydolność nerek
- ciężka utrata widzenia (objaw uszkodzenia nerwów czaszkowych)

Działania niepożądane o częstości nieznannej (działania występujące z nieznaną częstością):

- opóźnione zmniejszenie liczby białych krwinek
- zmniejszenie liczby płytek krwi, spowodowane wlewem (odwracalne), które w rzadkich przypadkach może być śmiertelne
- utrata słuchu, utrata czynności innych zmysłów
- zakażenie/zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych (enterowirusowe zapalenie opon i mózgu)

Lek MabThera może również powodować zmiany w badaniach laboratoryjnych przeprowadzanych przez lekarza.

Jeśli pacjent otrzymuje lek MabThera razem z innymi lekami, niektóre działania niepożądane mogą wynikać z ich stosowania.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek MabThera

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek MabThera 1600 mg, roztwór do wstrzykiwań podskórnych

- Substancją czynną jest rytuksymab. Każda fiolka zawiera 1600 mg rytuksymabu w 13,4 ml. Jeden ml zawiera 120 mg rytuksymabu.
- Pozostałe składniki leku to rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, α , α -trehaloza dwuwodna, metionina, polisorbat 80 (E 433) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek MabThera 1600 mg, roztwór do wstrzykiwań podskórnych i co zawiera opakowanie

Lek MabThera jest w postaci gotowego do użycia, opalizującego, przejrzystego, bezbarwnego lub żółtawego płynu, dostępnego w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w bezbarwnej szklanej fiolce z gumowym korkiem zaciśniętym aluminiowym uszczelnieniem z niebieskim plastikowym odrywaniem krążkiem typu flip-off.

Każda fiolka zawiera 1600 mg rytuksymabu w 13,4 ml. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę leku.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639, Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.