

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MabThera 100 mg koncentrát na infúzny roztok
MabThera 500 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

MabThera 100 mg koncentrát na infúzny roztok

Každý ml roztoku obsahuje 10 mg rituximabu.
Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg rituximabu.

MabThera 500 mg koncentrát na infúzny roztok

Každý ml roztoku obsahuje 10 mg rituximabu.
Každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg rituximabu

Rituximab je génovým inžinierstvom pripravená chimérna myšia/ľudská monoklonálna protilátka, ktorá predstavuje glykozylovaný imunoglobulín s konštantnými časťami ľudského IgG1 a variabilnými sekvenciami myšieho ľahkého a ťažkého reťazca. Protilátka je vytvorená cicavčou (ovariálne bunky čínskeho škrečka) kultúrou bunkovej suspenzie a čistí sa afinitnou a iónomeničovou chromatografiou, vrátane špecifických postupov zameraných na inaktiváciu a odstránenie vírusov.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 2,3 mmol (52,6 mg) sodíka.
Každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje 11,5 mmol (263,2 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číra až opalescenčná, bezfarebná až svetložltá tekutina s pH 6,2 - 6,8 a s osmolalitou 324 - 396 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Non-Hodgkinov lymfóm (NHL)

MabThera je indikovaná na liečbu doteraz neliečených dospelých pacientov v štádiách III - IV folikulového lymfómu v kombinácii s chemoterapiou.

Udržiavacia liečba MabTherou sa indikuje dospelým pacientom s folikulovým lymfómom, ktorí odpovedali na indukčnú liečbu.

Monoterapia MabTherou je indikovaná na liečbu dospelých pacientov v štádiách III - IV folikulového lymfómu, ktorí sú rezistentní na chemoterapiu alebo ktorí sa nachádzajú v druhom alebo nasledujúcom ďalšom relapse po chemoterapii.

MabThera je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s CD20 pozitívnym difúznym B-veľkobunkovým non-Hodgkinovým lymfómom v kombinácii s CHOP (cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizolón) chemoterapiou.

MabThera v kombinácii s chemoterapiou je indikovaná na liečbu pediatrických pacientov (vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov) s doteraz neliečeným CD20 pozitívnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBLC), Burkittovým lymfómom (BL)/Burkittovou leukémiou (akútnou leukémiou zo zrelých B-buniek) (BAL) alebo atypickým Burkittovým lymfómom "Burkitt-like lymfómom" (BLL) v pokročilom štádiu.

Chronická lymfocytová leukémia (CLL)

MabThera v kombinácii s chemoterapiou je indikovaná na liečbu doteraz neliečených dospelých pacientov a dospelých pacientov s relapsujúcou/refraktérnou CLL. K dispozícii sú iba obmedzené údaje týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti u pacientov, ktorí boli predtým liečení monoklonálnymi protilátkami vrátane MabThery alebo u pacientov nereagujúcich na predchádzajúcu liečbu MabTherou a chemoterapiou.

Pozri časť 5.1 pre ďalšie informácie.

Reumatoidná artritída

MabThera sa v kombinácii s metotrexátom indikuje na liečbu dospelých pacientov s aktívnou formou reumatoidnej artritídy ťažkého stupňa, ktorí neodpovedali adekvátne alebo netolerovali liečbu inými antireumatikami (DMARD), ktoré modifikujú priebeh choroby, vrátane jedného alebo viacerých inhibítorov tumor nekrotizujúceho faktora (TNF).

MabThera podávaná v kombinácii s metotrexátom preukázala spomalenie progresie poškodenia kĺbov podľa rtg hodnotenia a zlepšenie fyzických funkcií.

Granulomatóza s polyangiitídou a mikroskopická polyangiitída

MabThera, v kombinácii s glukokortikoidmi, je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so závažnou, aktívnou granulomatózou s polyangiitídou (Wegenerova) (GPA) a mikroskopickou polyangiitídou (MPA).

MabThera, v kombinácii s glukokortikoidmi, je indikovaná na indukciu remisie u pediatrických pacientov (vo veku od 2 do menej ako 18 rokov) so závažnou aktívnou GPA (Wegenerova) a MPA.

Pemphigus vulgaris

MabThera je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkým až ťažkým pemphigus vulgaris (PV).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

MabThera sa má podávať pod starostlivým dohľadom skúseného zdravotníckeho pracovníka a v prostredí, kde sú okamžite dostupné prostriedky na úplnú resuscitáciu pacienta (pozri časť 4.4).

Premedikácia a profylaktické lieky

Všetky indikácie

Premedikácia, ktorá pozostáva z antipyretika a antihistaminika, napr. z paracetamolu a difenhydramínu, sa má podať pred každým podaním MabThery.

Non-Hodgkinov lymfóm a chronická lymfocytová leukémia

U dospelých pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom a s chronickou lymfocytovou leukémiou sa má zväžiť premedikácia glukokortikoidmi, ak sa MabThera nepodáva v kombinácii s chemoterapiou, ktorá obsahuje glukokortikoid.

U pediatrických pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom sa má premedikácia paracetamolom a H1 antihistaminikom (= difenhydramín alebo ekvivalent) podať 30 až 60 minút pred začiatkom infúzie MabThery. Okrem toho sa má podať prednizón podľa tabuľky 1.

U pacientov s CLL sa odporúča 48 hodín pred začiatkom liečby začať preventívne s dostatočnou hydratáciou a podávaním urikostatík, aby sa znížilo riziko vzniku syndrómu rozpadu tumoru. Pacientom s CLL, ktorí majú počet lymfocytov $> 25 \times 10^9/l$, sa odporúča krátko pred infúziou MabThery podať intravenózne 100 mg prednizónu/prednizolónu, aby sa znížil výskyt a závažnosť akútnych reakcií na infúziu a/alebo syndrómu uvoľnenia cytokínov.

Reumatoidná artritída, granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopická polyangiitída (MPA) a pemphigus vulgaris

U pacientov s reumatoidnou artritídou, GPA alebo MPA, alebo s pemphigus vulgaris, má byť 30 minút pred každou infúziou MabThery ukončená premedikácia, ktorá pozostáva z intravenózneho podania 100 mg metylprednizolónu, aby sa znížil výskyt a závažnosť reakcií súvisiacich s infúziou (infusion-related reactions, IRR).

U dospelých pacientov s GPA alebo s MPA sa pred prvou infúziou MabThery odporúča intravenózne podávať metylprednizolón počas 1 až 3 dní v dávke 1 000 mg denne (posledná dávka metylprednizolónu sa môže podať v rovnaký deň ako prvá infúzia MabThery). Následne sa má perorálne podávať prednizón v dávke 1 mg/kg/deň (dávka nemá prekročiť 80 mg/deň a treba ju postupne znižovať tak rýchlo, ako to umožňuje klinický stav) počas liečby MabTherou a po 4-týždňovej indukčnej liečbe.

U dospelých a pediatrických pacientov s GPA/MPA a u dospelých pacientov s PV sa odporúča profylaxia pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* (PJP) počas a po liečbe MabTherou, ak je to vhodné podľa lokálnych odporúčaní pre klinickú prax.

U pediatrických pacientov s GPA alebo MPA sa má pred prvou i.v. infúziou MabThery i.v. podávať metylprednizolón počas troch dní v dávke 30 mg/kg/deň (dávka nemá prekročiť 1 g/deň) na liečbu závažných príznakov vaskulitídy. Pred prvou infúziou MabThery je možné i.v. podávanie metylprednizolónu v dávke 30 mg/kg/deň počas najviac ďalších troch dní.

Po ukončení i.v. podávania metylprednizolónu sa má pediatrickým pacientom perorálne podávať prednizón v dávke 1 mg/kg/deň (dávka nemá prekročiť 60 mg/deň) a dávka sa má postupne znižovať tak rýchlo, ako to umožňuje klinický stav (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Je dôležité skontrolovať štítky na liekoch, aby sa zaistilo, že sa pacientovi podá správna lieková forma (intravenózna alebo subkutánna forma) tak, ako je predpísané.

Úprava dávky počas liečby

Neodporúča sa úprava dávky MabThery. Ak sa MabThera podáva v kombinácii s chemoterapiou, má sa redukovať dávka chemoterapeutík štandardným spôsobom.

Non-Hodgkinov lymfóm

Folikulový non-Hodgkinov lymfóm

Kombinovaná liečba

Odporúčaná dávka MabThery v kombinácii s chemoterapiou na indukčnú liečbu doteraz neliečených pacientov alebo pacientov s relapsujúcim/refraktérnym folikulovým lymfómom je: 375 mg/m² plochy povrchu tela na jeden cyklus, celkovo 8 cyklov.

Ak je to vhodné, MabThera sa má podávať v 1. deň každého chemoterapeutického cyklu po intravenóznom podaní glukokortikoidných komponentov chemoterapie.

Udržiavacia liečba

- Doteraz neliečený folikulový lymfóm

Odporúčaná dávka MabThery, ktorá sa používa ako udržiavacia liečba pacientov s doteraz neliečeným folikulovým lymfómom, ktorí odpovedali na indukčnú liečbu, je: 375 mg/m² plochy povrchu tela každé 2 mesiace (začínajúc 2 mesiace po poslednej dávke indukčnej terapie) až do progresie ochorenia alebo maximálne po obdobie dvoch rokov (celkovo 12 infúzií).

- Relapsujúci/refraktérny folikulový lymfóm

Odporúčaná dávka MabThery, ktorá sa používa ako udržiavacia liečba pacientov s relapsujúcim/refraktérnym folikulovým lymfómom, ktorí odpovedali na indukčnú liečbu, je: 375 mg/m² plochy povrchu tela každé 3 mesiace (začínajúc 3 mesiace po poslednej dávke indukčnej terapie) až do progresie ochorenia alebo maximálne po dobu dvoch rokov (celkovo 8 infúzií).

Monoterapia

Relapsujúci/refraktérny folikulový lymfóm

Odporúčaná dávka pri monoterapii MabTherou, ktorá sa používa ako indukčná liečba dospelých pacientov v štádiách III - IV folikulového lymfómu, ktorí sú rezistentní na chemoterapiu alebo ktorí sa nachádzajú v druhom alebo nasledujúcom ďalšom relapse po chemoterapii, je: 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podáva ako intravenózna infúzia raz týždenne počas štyroch týždňov.

Pri opakovanej liečbe MabTherou v monoterapii pacientov, ktorí odpovedali na predošlú liečbu relapsujúceho/refraktérneho folikulového lymfómu pri monoterapii MabTherou, odporúčaná dávka je: 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podáva ako intravenózna infúzia raz týždenne počas štyroch týždňov (pozri časť 5.1).

Difúzny B-veľkobunkový non-Hodgkinov lymfóm u dospelých

MabThera sa má používať v kombinácii s CHOP chemoterapiou. Odporúčaná dávka je 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podáva v 1. deň každého cyklu chemoterapie počas 8 cyklov po intravenózne infúzii glukokortikoidnej zložky CHOP. Bezpečnosť a účinnosť MabThery v kombinácii s inými typmi chemoterapie pri difúznom B-veľkobunkovom non-Hodgkinovom lymfóme nebola stanovená.

Chronická lymfocytová leukémia

Odporúčaná dávka MabThery v kombinácii s chemoterapiou u doteraz neliečených pacientov a u relapsujúcich/refraktérnych pacientov je 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podá v 0. deň prvého liečebného cyklu, po ktorej nasleduje dávka 500 mg/m² plochy povrchu tela podaných v 1. deň každého ďalšieho cyklu, a to celkovo počas 6 cyklov. Chemoterapia sa má podať až po infúzii MabThery.

Reumatoidná artritída

Pacientom liečeným MabTherou musí byť odovzdaná karta pacienta pri každej infúzii.

Liečebný cyklus MabTherou spočíva v podaní dvoch 1 000 mg intravenózných infúzií. Odporúčaná dávka MabThery je 1 000 mg v intravenózne infúzii, po ktorej nasleduje druhá 1 000 mg intravenózna infúzia o dva týždne neskôr.

Potreba ďalších liečebných cyklov sa má vyhodnotiť po 24 týždňoch od predchádzajúceho cyklu. Nová liečba sa má podať v prípade, ak reziduálna aktivita choroby pretrváva, inak sa má liečba odložiť, až kým sa reziduálna aktivita choroby obnoví.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 16 - 24 týždňov v úvodnom liečebnom cykle. Opatrne treba zvážiť pokračovanie terapie u tých pacientov, u ktorých sa v tomto časovom období nepotvrdil terapeutický prínos.

Granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopická polyangiitída (MPA)

Pacientom liečeným MabTherou musí byť odovzdaná karta pacienta pri každej infúzii.

Indukcia remisie u dospelých

Odporúčané dávkovanie MabThery na indukciu remisie liečby u dospelých pacientov s GPA a MPA je 375 mg/m² plochy povrchu tela podávaných ako intravenózna infúzia raz týždenne počas 4 týždňov (celkovo štyri infúzie).

Udržiavacia liečba u dospelých

Po indukciu remisie s MabTherou sa udržiavacia liečba u dospelých pacientov s GPA a MPA nemá začať skôr ako 16 týždňov po poslednej infúzii MabThery.

Po indukciu remisie s inou štandardnou liečbou imunosupresívami, sa udržiavacia liečba MabTherou má začať počas 4-týždňového obdobia, ktoré nasleduje po remisi ochorenia.

MabThera sa má podávať vo forme dvoch 500 mg i.v. infúzií oddelených dvoma týždňami, po ktorých nasleduje 500 mg i.v. infúzia každých 6 mesiacov. Pacienti majú dostávať MabTheru najmenej 24 mesiacov po dosiahnutí remisie (neprítomnosť klinických prejavov a príznakov). U pacientov, u ktorých môže byť vyššie riziko relapsu, majú lekári zvážiť dlhšie trvanie udržiavacej liečby MabTherou, a to až do 5 rokov.

Pemphigus vulgaris

Pacientom liečeným MabTherou musí byť odovzdaná karta pacienta pri každej infúzii.

Odporúčané dávkovanie MabThery na liečbu pemphigus vulgaris je 1 000 mg podaných i.v. infúziou, po ktorej sa o dva týždne neskôr podá druhá 1 000 mg i.v. infúzia v kombinácii s postupným znižovaním dávky glukokortikoidov.

Udržiavacia liečba

Intravenózna infúzia 500 mg udržiavacej dávky sa má podať v 12. a 18. mesiaci a potom v prípade potreby raz za 6 mesiacov alebo na základe zhodnotenia klinického stavu.

Liečba relapsu

V prípade relapsu môžu pacienti dostať 1 000 mg i.v. infúziu. Lekár má na základe zhodnotenia klinického stavu pacienta zvážiť aj opätovné nasadenie glukokortikoidov alebo zvýšenie ich dávky.

Nasledujúce infúzie sa môžu podať najskôr 16 týždňov po predchádzajúcej infúzii.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Non-Hodgkinov lymfóm

U pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov s doteraz neliečeným CD20 pozitívnym DLBCL/BL/BAL/BLL v pokročilom štádiu sa má MabThera používať v kombinácii so systémovou chemoterapiou podľa protokolu Lymphome Malin B (LMB) (pozri tabuľky 1 a 2). Odporúčané dávkovanie MabThery je 375 mg/m² plochy povrchu tela (body surface area, BSA) podávaných i.v. infúziou. Nie sú potrebné žiadne úpravy dávky MabThery iné ako úpravy dávky podľa BSA.

Bezpečnosť a účinnosť liečby MabTherou u pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov neboli stanovené pre indikácie iné ako doteraz neliečený CD20 pozitívny DLBCL/BL/BAL/BLL v pokročilom štádiu. K dispozícii sú iba obmedzené údaje o pacientoch mladších ako 3 roky. Pozri časť 5.1 pre ďalšie informácie.

MabThera sa nemá používať u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do < 6 mesiacov s CD20 pozitívnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (pozri časť 5.1).

Tabuľka 1 Podávanie MabThery u pediatrických pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom

Cyklus	Deň liečby	Podrobnosti týkajúce sa podávania
Predfáza (COP)	MabThera sa nepodáva	-
1. cyklus indukčnej liečby (COPDAM1)	-2. deň (zodpovedajúci 6. dňu predfázy) 1. infúzia MabThery	Počas 1. cyklu indukčnej liečby sa prednizón podáva ako súčasť chemoterapeutického režimu a má sa podať pred MabTherou.
	1. deň 2. infúzia MabThery	MabThera sa podá po 48 hodinách od prvej infúzie MabThery.
2. cyklus indukčnej liečby (COPDAM2)	-2. deň 3. infúzia MabThery	Počas 2. cyklu indukčnej liečby sa prednizón nepodáva v čase podania MabThery.
	1. deň 4. infúzia MabThery	MabThera sa podá po 48 hodinách od tretej infúzie MabThery.
1. cyklus konsolidačnej liečby (CYM/CYVE)	1. deň 5. infúzia MabThery	Prednizón sa nepodáva v čase podania MabThery.
2. cyklus konsolidačnej liečby (CYM/CYVE)	1. deň 6. infúzia MabThery	Prednizón sa nepodáva v čase podania MabThery.
1. cyklus udržiavacej liečby (M1)	25. až 28. deň 2. cyklu konsolidačnej liečby (CYVE) MabThera sa nepodáva	Začne sa, keď dôjde k úprave počtu krvných buniek v periférnej krvi po 2. cykle konsolidačnej liečby (CYVE), t. j. keď bude $ANC > 1,0 \times 10^9/l$ a počet krvných doštičiek $> 100 \times 10^9/l$
2. cyklus udržiavacej liečby (M2)	28. deň 1. cyklu udržiavacej liečby (M1) MabThera sa nepodáva	-
ANC = absolútny počet neutrofilov; COP = cyklofosamid, vinkristín, prednizón; COPDAM = cyklofosamid, vinkristín, prednizón, doxorubicín, metotrexát; CYM = CYtarabín (Aracytine, Ara-C), metotrexát; CYVE = CYtarabín (Aracytine, Ara-C), VPozid (VP16)		

Tabuľka 2 Liečebný plán pre pediatrických pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom: Súčasná chemoterapia s MabTherou

Liečebný plán	Určenie klinického štádia ochorenia („staging“) pacientov	Podrobnosti týkajúce sa podávania
Skupina B	Štádium III s vysokou hladinou LDH (> 2-násobok ULN); Štádium IV bez postihnutia CNS	Predfáza, po ktorej nasledujú 4 cykly: 2 cykly indukčnej liečby (COPADM) s HDMTX 3 g/m ² a 2 cykly konsolidačnej liečby (CYM)
Skupina C	Skupina C1: BAL bez postihnutia CNS; Štádium IV a BAL s postihnutím CNS a bez nálezov blastov v CSF Skupina C3: BAL s nálezom blastov v CSF; Štádium IV s nálezom blastov v CSF	Predfáza, po ktorej nasleduje 6 cyklov: 2 cykly indukčnej liečby (COPADM) s HDMTX 8 g/m ² , 2 cykly konsolidačnej liečby (CYVE) a 2 cykly udržiavacej liečby (M1 a M2)
Následné cykly sa majú podávať hneď, ako dôjde k obnove počtu krvných buniek a ako to umožňuje stav pacienta s výnimkou cyklov udržiavacej liečby, ktoré sa podávajú v 28-dňových intervaloch.		
B-AL = Burkittova leukémia (akútna leukémia zo zrelých B-buniek); CSF = likvor resp. mozgovomiešny mok (cerebrospinal fluid); CNS = centrálny nervový systém; HDMTX = vysokodávkovaný metotrexát (high-dose methotrexate); LDH = laktátdehydrogenáza; ULN = horná hranica referenčného rozpätia (upper limit of normal).		

Granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopická polyangiitída (MPA)

Indukcia remisie

Odporúčané dávkovanie MabThery na indukciu remisie u pediatrických pacientov so závažnou aktívnou GPA alebo MPA je 375 mg/m² plochy povrchu tela (body surface area, BSA) podávaných ako i.v. infúzia raz týždenne počas 4 týždňov.

Bezpečnosť a účinnosť liečby MabTherou u pediatrických pacientov vo veku od 2 do menej ako 18 rokov) neboli stanovené pre indikácie iné ako závažná aktívna GPA alebo MPA. MabThera sa nemá používať u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky so závažnou aktívnou GPA alebo MPA, keďže existuje možnosť neadekvátnej imunitnej odpovede na detské očkovacie látky proti bežným detským ochoreniam preventabilným očkovaním (napr. osýpky, príušnice, ružienka a detská obrna) (pozri časť 5.1).

Staršie osoby

U pacientov vo veku 65 a viac rokov nie je potrebná úprava dávky.

Spôsob podávania

Všetky indikácie

Pripravený roztok MabThery sa má podávať ako intravenózna infúzia pomocou na to určenej infúznej súpravy. Nemá sa podávať intravenózne pod tlakom alebo formou bolusu.

Pacienti sa majú pozorne sledovať z hľadiska rozvoja syndrómu uvoľnenia cytokínov (pozri časť 4.4). Podávanie infúzie sa má okamžite prerušiť u pacientov, u ktorých došlo k rozvoju závažných reakcií, najmä ťažkej dýchavičnosti, bronchospazmu alebo hypoxie. U pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom sa potom majú vykonať laboratórne vyšetrenia zamerané na prítomnosť syndrómu rozpadu nádoru a rtg. snímky hrudníka zamerané na prítomnosť pľúcnych infiltrátov. U všetkých pacientov sa má znovu začať s infúziou až po úplnom ústupe všetkých príznakov a po normalizácii laboratórnych hodnôt a rtg. nálezov. Zároveň nesmie rýchlosť obnovennej infúzie prevýšiť polovicu pôvodnej rýchlosti. Ak sa opäť objavia rovnaké vážne nežiaduce reakcie, má sa skutočne individuálne zvážiť prerušenie liečby.

Mierne alebo stredne závažné reakcie, ktoré súvisia s infúziou (IRR) (časť 4.8), obyčajne reagujú na zníženie rýchlosti infúzie. Po zlepšení príznakov je možné rýchlosť infúzie zvýšiť.

Non-Hodgkinov lymfóm, chronická lymfocytová leukémia, reumatoidná artritída, pemphigus vulgaris u dospelých a granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopická polyangiitída (MPA) u dospelých a pediatrických pacientov

Prvá infúzia

Odporúčaná počiatočná rýchlosť infúzie je 50 mg/hod.; po prvých 30 minútach sa môže zvýšiť každých 30 minút o 50 mg/hod. až do maxima 400 mg/hod.

Nasledujúce infúzie

Nasledujúce dávky MabThery sa môžu podať počiatočnou rýchlosťou infúzie 100 mg/hod. a môže sa zvyšovať o 100 mg/hod. v 30-minútových intervaloch až do maxima 400 mg/hod.

Non-Hodgkinov lymfóm - pediatrickí pacienti

Prvá infúzia

Odporúčaná počiatočná rýchlosť infúzie je 0,5 mg/kg/hod. (maximálne 50 mg/hod.); každých 30 minút sa môže zvýšiť o 0,5 mg/kg/hod. až do maxima 400 mg/hod., ak sa neobjavia žiadne reakcie z precitlivenosti alebo reakcie súvisiace s infúziou.

Nasledujúce infúzie

Nasledujúce dávky MabThery sa môžu podať počiatočnou rýchlosťou infúzie 1 mg/kg/hod. (maximálne 50 mg/hod.); každých 30 minút sa môže zvýšiť o 1 mg/kg/hod. až do maxima 400 mg/hod.

Reumatoidná artritída

Alternatívna schéma rýchlejších nasledujúcich infúzií

Ak sa u pacientov nevyskytne závažná reakcia súvisiaca s infúziou pri prvej alebo nasledujúcich infúziách pri dávke 1 000 mg MabThery podávanej podľa štandardnej schémy infúzií, môže sa podať rýchlejšia infúzia ako druhá alebo nasledujúce infúzie s použitím rovnakej koncentrácie ako v predchádzajúcich infúziách (4 mg/ml v 250 ml objeme). Počiatočná rýchlosť podávania infúzie je 250 mg/hodinu počas prvých 30 minút a následne 600 mg/hodinu počas ďalších 90 minút. Ak je rýchlejšia infúzia dobre znášaná, táto schéma infúzie sa môže použiť pri podávaní nasledujúcich infúzií.

Pacientom, ktorí majú klinicky významné kardiovaskulárne ochorenie, vrátane arytmie, alebo u ktorých sa v minulosti pri akejkoľvek predchádzajúcej biologickej liečbe alebo pri podávaní rituximabu vyskytli závažné reakcie na infúziu, nesmie byť podávaná rýchlejšia infúzia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na myšie bielkoviny alebo na ktorúkoľvek z ďalších pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne, závažné infekcie (pozri časť 4.4).

Ťažko imunokompromitovaní pacienti.

Závažné zlyhanie srdca (New York Heart Association stupeň IV) alebo závažné, nekontrolované ochorenie srdca len pri použití pri reumatoidnej artritíde, granulomatóze s polyangiitídou, mikroskopickej polyangiitíde a pri pemphigus vulgaris (pozri časť 4.4 poruchy srdca a srdcovej činnosti).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Pacientom liečeným MabTherou pri reumatoidnej artritíde, GPA, MPA alebo pri pemphigus vulgaris musí byť odovzdaná karta pacienta pri každej infúzii. Karta pacienta obsahuje dôležité bezpečnostné informácie, pre pacientov, so zreteľom na možné zvýšené riziko infekcií vrátane progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML).

Po používaní MabThery pri liečbe reumatoidnej artritídy a autoimúnnych ochorení [vrátane systémového lupus erythematosus (SLE) a vaskulitídy] a počas postmarketingového používania MabThery u pacientov s NHL a CLL (kde väčšina pacientov dostávala MabTheru v kombinácii s chemoterapiou alebo ako súčasť transplantácie hematopoetických kmeňových buniek) boli hlásené veľmi zriedkavé prípady smrteľnej PML. Pacienti musia byť sledovaní v pravidelných intervaloch kvôli akýmkoľvek novým alebo zhoršujúcim sa neurologickým príznakom alebo prejavom, ktoré by mohli naznačovať PML. V prípade podozrenia na PML sa musí ďalšie podávanie lieku prerušiť, pokiaľ sa diagnóza PML nevylúči. Lekár má zhodnotiť stav pacienta, či príznaky poukazujú na neurologickú dysfunkciu, av kladnom prípade posúdiť ich súvislosť s PML. Podľa klinickej indikácie sa má zvážiť konzultácia s neurológom.

Pri akýchkoľvek pochybnostiach sa majú zvážiť ďalšie vyšetrenia vrátane magnetickej rezonancie, prednostne s kontrastom, vyšetrenie mozgovomiešneho moku (CSF) na JC vírusovú DNA a opakované neurologické vyšetrenia.

Lekár si musí obzvlášť všímať príznaky svedčiace pre PML, ktoré si pacient nemusí uvedomovať (napr. kognitívne, neurologické alebo psychiatrické príznaky). Pacientovi sa má odporučiť, aby o liečbe informoval svojho partnera alebo osoby, ktoré sa o neho starajú, pretože tí si môžu všimnúť príznaky, ktoré pacient sám nezaznamená.

Ak dôjde k vzniku PML, podávanie MabThery sa musí trvalo ukončiť. Po rekonštitúcii imunitného systému u imunosuprimovaných pacientov s PML sa pozorovala stabilizácia alebo zlepšenie. Nie je známe, či včasná detekcia PML a ukončenie liečby MabTherou môže viesť k podobnej stabilizácii alebo zlepšeniu.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

U pacientov liečených MabTherou, sa vyskytli angina pectoris, srdcové arytmie ako napr. predsieňový flutter a fibrilácie, zlyhanie srdca a/alebo infarkt myokardu. Preto sa pacienti s anamnézou ochorenia srdca a/alebo kardiotoxikkej chemoterapie majú pozorne sledovať (pozri reakcie súvisiace s infúziou uvedené nižšie).

Infekcie

Na základe mechanizmu účinku MabThery a vedomosti, že B-bunky zohrávajú dôležitú úlohu v udržiavaní normálnej imunitnej odpovede, majú pacienti zvýšené riziko infekcie po liečbe MabTherou (pozri časť 5.1). Počas liečby MabTherou sa môžu vyskytnúť závažné infekcie vrátane úmrtí (pozri časť 4.8). MabThera sa nemá podávať pacientom s aktívnou, závažnou formou infekcie (napr. tuberkulóza, sepsa a oportúnne infekcie, pozri časť 4.3) alebo pacientom so závažne oslabeným imunitným systémom (napr. ak hladiny CD4 alebo CD8 sú veľmi nízke). Lekári majú postupovať opatrne, ak uvažujú nad použitím MabThery u pacientov s anamnézou opakujúcich sa alebo chronických infekcií alebo s anamnézou stavov, ktoré môžu byť ďalšou predispozíciou k rozvoju závažnej infekcie u pacientov napr. hypogamaglobulinémie (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby MabTherou sa odporúča stanoviť hladiny imunoglobulínov.

Pacienti, ktorí ohlásia prejavy a príznaky infekcie po liečbe MabTherou, sa majú ihneď vyšetriť a vhodne liečiť. Pred podaním ďalšieho liečebného cyklu MabThery sa majú pacienti opäť vyšetriť z dôvodu možného rizika infekcií.

Informácie o progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML), pozri časť PML vyššie.

Po použití rituximabu boli hlásené prípady enterovírusovej meningoencefalitídy vrátane úmrtí.

Infekcie hepatitídy B

U pacientov liečených MabTherou boli hlásené prípady reaktivácie hepatitídy B vrátane prípadov so smrteľným následkom. Väčšina týchto pacientov bola tiež vystavená cytotoxickej chemoterapii. Obmedzené množstvo informácií z jednej štúdie u pacientov s relapsujúcou/refraktérnou CLL naznačuje, že liečba MabTherou môže tiež zhoršiť primárnu infekciu hepatitídou B.

Pred začiatkom liečby MabTherou sa má u všetkých pacientov urobiť skríning na vírus hepatitídy B (HBV). Skríning by mal minimálne pozostávať z vyšetrenia HbsAg-statusu a HbcAb-statusu. Tieto vyšetrenia môžu byť doplnené ďalšími vhodnými markermi v súlade s lokálnymi odporúčaniami. Pacienti s aktívnou hepatitídou B sa nemajú liečiť MabTherou. Liečba pacientov so sérologickou pozitivitou hepatitídy B (buď HBsAg alebo HBcAb) má byť pred začiatkom konzultovaná s hepatológom a pacienti majú byť prísne sledovaní a liečení v súlade s lokálnymi postupmi, aby sa predišlo reaktivácii hepatitídy B.

Falošne negatívne výsledky sérologických vyšetrení na prítomnosť infekcií

Vzhľadom na riziko falošne negatívnych výsledkov sérologických vyšetrení na prítomnosť infekcií je potrebné zvážiť alternatívne diagnostické nástroje v prípade pacientov, u ktorých sú prítomné príznaky svedčiadce o zriedkavom infekčnom ochorení, napr. západonílsky vírus a neurobořelióza.

Kožné reakcie

Boli hlásené závažné kožné reakcie, niektoré so smrteľným koncom, ako je toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm (pozri časť 4.8). V prípade takýchto udalostí, ktoré môžu súvisieť s MabTherou, sa má liečba natrvalo ukončiť.

Non-Hodgkinov lymfóm a chronická lymfocytová leukémia

Reakcie súvisiace s infúziou

MabThera je spojená s reakciami súvisiacimi s infúziou, čo môže byť spôsobené uvoľnením cytokínov a/alebo iných chemických mediátorov. Syndróm uvoľnenia cytokínov môže byť klinicky nerozoznateľný od akútnych reakcií z precitlivenosti.

Tento súbor reakcií, ktorý zahŕňa syndróm uvoľnenia cytokínov, syndróm rozpadu nádoru a anafylaktické reakcie a reakcie z precitlivenosti, je popísaný ďalej.

Počas používania intravenózneho formy MabThery po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné reakcie súvisiace s podávaním infúzie s následkom smrti, ktoré sa objavili v priebehu 30 minút až 2 hodín po začatí prvej intravenózneho infúzie MabThery. Charakterizované boli pľúcnymi príhodami a v niektorých prípadoch zahŕňali rýchly rozpad nádoru a znaky syndrómu rozpadu nádoru spolu s horúčkou, triaškou, zimnicou, hypotenziou, urtikáriou, angioedémom a inými príznakmi (pozri časť 4.8).

Ťažký syndróm uvoľnenia cytokínov je charakterizovaný ťažkou dýchavičnosťou, ktorú často sprevádza bronchospazmus a hypoxia, navyše horúčka, triašky, zimnice, urtikária a angioedém. Tento syndróm môže mať niektoré spoločné črty so syndrómom rozpadu nádoru, ako napr. hyperurikémia, hyperkaliémia, hypokalcémia, hyperfosfatémia, akútne zlyhanie obličiek, zvýšenie laktátdehydrogenázy (LDH) a môže byť sprevádzaný akútnym zlyhaním dýchania a úmrtím. Akútne zlyhanie dýchania môže byť sprevádzané udalosťami ako napr. pľúcny intersticiálny infiltrát alebo edém, ktoré sú viditeľné na rtg. snímke hrudníka. Syndróm sa často prejaví do jednej alebo dvoch hodín od začiatku prvej infúzie. Pacienti s anamnézou pľúcnej insuficiencie alebo nádorových pľúcnych infiltrátov majú horšiu prognózu a majú sa liečiť so zvýšenou opatrnosťou.

U pacientov s rozvinutým závažným syndrómom uvoľnenia cytokínov sa má okamžite prerušiť podávanie infúzie (pozri časť 4.2) a majú dostať agresívnu symptomatickú liečbu. Keďže po úvodnom zlepšení klinických príznakov môže nasledovať zhoršenie, títo pacienti sa majú pozorne sledovať až do ústupu syndrómu rozpadu nádoru alebo vylúčenia pľúcneho infiltrátu. Ďalšia liečba u pacientov po úplnom odznení príznakov a symptómov zriedkavo viedla k opätovnému rozvoju ťažkého syndrómu uvoľnenia cytokínov.

Pacienti s veľkou nádorovou záťažou alebo s vysokým počtom ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulujúcich malígnych buniek, ako napríklad pacienti s CLL, ktorí môžu byť vystavení vyššiemu riziku najmä ťažkého syndrómu uvoľnenia cytokínov, sa majú liečiť s mimoriadnou opatrnosťou. Títo pacienti sa majú veľmi pozorne sledovať počas prvej infúzie. U týchto pacientov sa má zvážiť zníženie rýchlosti podávania prvej infúzie alebo rozdelenie dávky do dvoch dní počas prvého cyklu a každého ďalšieho cyklu, ak je počet lymfocytov stále $> 25 \times 10^9/l$.

Nežiaduce reakcie všetkých typov, ktoré súviseli s podaním infúzie, sa pozorovali u 77 % pacientov liečených MabTherou (vrátane syndrómu uvoľnenia cytokínov sprevádzaného hypotenziou a bronchospazmom u 10 % pacientov), pozri časť 4.8. Tieto príznaky sú spravidla reverzibilné po prerušení infúzie MabThery a po podaní antipyretika, antihistaminika, a niekedy kyslíka, intravenózneho fyziologického roztoku alebo bronchodilatancií, a ak je to potrebné glukokortikoidov. Prosím pozri vyššie syndróm uvoľnenia cytokínov kvôli vážnym reakciám.

Po intravenóznom podaní bielkovín pacientom boli hlásené prípady anafylaktických reakcií a iných reakcií z precitlivenosti. Na rozdiel od syndrómu uvoľnenia cytokínov sa pravé reakcie z precitlivenosti typicky objavujú v priebehu niekoľkých minút od začiatku infúzie. V prípade výskytu alergickej reakcie počas podávania MabThery majú byť okamžite dostupné lieky na liečbu reakcií z precitlivenosti, napr. epinefrín (adrenalin), antihistaminiká a glukokortikoidy. Klinické prejavy anafylaxie sa môžu podobáť klinickým prejavom syndrómu uvoľnenia cytokínov (opísané vyššie). Reakcie z precitlivenosti boli hlásené zriedkavejšie ako príznaky syndrómu uvoľnenia cytokínov.

Ďalšie reakcie nahlásené v niekoľkých prípadoch boli infarkt myokardu, fibrilácia predsiení, pľúcny edém a akútna reverzibilná trombocytopenia.

Vzhľadom na možnosť vzniku hypotenzie počas podávania MabThery sa má zvážiť vysadenie antihypertenzív 12 hodín pred podaním infúzie MabThery.

Hematologická toxicita

Napriek tomu, že MabThera v monoterapii nemá myelosupresívne účinky, je potrebná opatrnosť pri zvažovaní liečby pacientov s počtom neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ a/alebo počtom trombocytov $< 75 \times 10^9/l$, pretože klinické skúsenosti v tejto populácii sú obmedzené. MabThera sa použila u 21 pacientov, ktorí sa podrobili autológnej transplantácii kostnej drene a u ďalších rizikových skupín s predpokladanou zníženou funkciou kostnej drene bez známk myelotoxicity.

Počas liečby MabTherou sa má pravidelne kontrolovať kompletný krvný obraz vrátane počtu neutrofilov a trombocytov.

Imunizácie

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými vakcínami po liečbe MabTherou nie je preskúmaná u CLL a CLL pacientov a vakcinácia živými vírusovými vakcínami sa neodporúča. Pacientom liečeným MabTherou môžeme podať neživú vakcínu, avšak miera odpovede na neživú vakcináciu sa môže znížiť. V nerandomizovanej štúdii mali dospelí pacienti s relapsujúcim NHL nižšieho stupňa, ktorí podstúpili monoterapiu MabTherou, v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých neliečených osôb, slabšiu odpoveď na vakcináciu tetanovým antigénom (16 % vs. 81 %) a KLH neoantigénom (4 % vs. 76 % pri vyhodnocovaní > 2 -násobného nárastu v titri protilátok). U CLL pacientov sa predpokladajú podobné výsledky, ak sa berie do úvahy podobnosť medzi týmito ochoreniami, avšak nebolo to skúmané v klinických skúšaníach.

Priemerné titry protilátok pred liečbou oproti skupine protilátok (*Streptococcus pneumoniae*, chrípka typu A, mumps, osýpky, ovčie kiahne) ostali nezmenené prinajmenšom po dobu 6 mesiacov po liečbe MabTherou.

Pediatrická populácia

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o pacientoch mladších ako 3 roky. Pozri časť 5.1 pre ďalšie informácie.

Reumatoidná artritída, granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopická polyangiitída (MPA) a pemphigus vulgaris

Pacienti s reumatoidnou artritídou bez predchádzajúcej liečby metotrexátom (MTX)

Používanie MabThery u pacientov bez predchádzajúcej liečby MTX sa neodporúča, pretože nebol potvrdený priaznivý pomer prínosu a rizika liečby.

Reakcie súvisiace s infúziou

MabThera sa spája s reakciami súvisiacimi s infúziou (IRR), čo môže byť spôsobené uvoľnením cytokínov a/alebo iných chemických mediátorov.

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov s reumatoidnou artritídou hlásené závažné IRR so smrteľnými následkami. V klinických skúšaníach s reumatoidnou artritídou väčšina udalostí súvisiacich s infúziou bola miernej až strednej závažnosti. Najčastejšími príznakmi boli alergické reakcie ako bolesti hlavy, pruritus, dráždenie v hrdle, pocity návalu horúčavy, vyrážky, žihľavka, hypertenzia a pyrexia. Celkovo bol podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla reakcia súvisiaca s infúziou, väčší po prvej infúzii než po druhej infúzii, a to v ktoromkoľvek liečebnom cykle. Výskyt IRR klesal s každým ďalším cyklom (pozri časť 4.8). Hlásené reakcie boli zvyčajne reverzibilné po znížení rýchlosti alebo po prerušení infúzie MabThery a po podaní antipyretika, antihistaminika, prípadne kyslíka, intravenózneho fyziologického roztoku alebo bronchodilatancií a glukokortikoidov, ak sa to vyžadovalo. Pacientov so srdcovými ochoreniami a tých, u ktorých sa v minulosti vyskytli kardiopulmonálne nežiaduce reakcie, je potrebné starostlivo monitorovať. V závislosti od závažnosti IRR je potrebné dočasne alebo trvalo prerušiť podávanie MabThery. Vo väčšine prípadov môže infúzia po úplnom ústupe príznakov pokračovať s rýchlosťou zníženou na 50 % (napr. zo 100 mg/hod. na 50 mg/hod.).

V prípade výskytu alergickej reakcie počas podávania MabThery majú byť okamžite dostupné lieky na liečbu reakcií z precitlivenosti, napr. epinefrín (adrenalin), antihistaminiká a glukokortikoidy.

Údaje o bezpečnosti MabThery u pacientov so stredne závažným zlyhaním srdca (NYHA stupeň III) alebo so závažným, nekontrolovaným ochorením srdca nie sú k dispozícii. U pacientov, ktorí sa liečili MabTherou, sa pozoroval výskyt symptómov už existujúcej ischémie srdca, ako napr. angína pectoris ako aj fibrilácia predsiení a predsieňový flutter. Preto sa má u pacientov so známou anamnézou ochorenia srdca a u tých, u ktorých sa v minulosti vyskytli kardiopulmonálne nežiaduce reakcie, pred podaním MabThery zvážiť riziko kardiovaskulárnych komplikácií, vyplývajúcich z reakcií na infúziu, a pacienti sa majú starostlivo sledovať počas podávania infúzie. Vzhľadom na možnosť vzniku hypotenzie počas podávania infúzie MabThery sa má zvážiť vysadenie antihypertenzív 12 hodín pred podaním infúzie MabThery.

IRR boli u pacientov s GPA, MPA a s pemphigus vulgaris zhodné s tými, ktoré sa pozorovali u pacientov s reumatoidnou artritídou v klinických skúšaníach a v období po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.8).

Neutropénia s neskorým nástupom

Pred každým cyklom MabThery, pravidelne až do 6 mesiacov po ukončení liečby, sa má merať počet neutrofilov v krvi z dôvodu príznakov alebo symptómov infekcie (pozri časť 4.8).

Imunizácia

Lekári majú skontrolovať očkovací status pacienta a pacienti majú byť, ak je to možné, podrobení aktuálne platným imunizáciám v súlade s aktuálnymi odporúčaniami imunizácie ešte pred začatím liečby MabTherou. Očkovania majú byť dokončené aspoň 4 týždne pred podaním prvej dávky MabThery.

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými vakcínami po liečbe MabTherou ešte nie je preskúmaná. Preto sa vakcinácia živými vírusovými vakcínami pri liečbe MabTherou alebo pri zníženom počte periférnych B-buniek neodporúča.

Pacienti liečení MabTherou môžu byť očkovaní neživými vakcínami, avšak miera odpovede na neživú vakcináciu sa môže znížiť. V randomizovanom skúšaní mali pacienti s reumatoidnou artritídou liečení MabTherou a metotrexátom porovnateľné reakcie na tetanový antigén (39 % vs. 42 %), zníženú odpoveď na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu (43 % vs. 82 % na aspoň 2 pneumokokové protilátkové sérotypy) a KLH neoantigén (47 % vs. 93 %) pri podaní 6 mesiacov po liečbe MabTherou, v porovnaní s tými pacientmi, ktorí užívali iba metotrexát. Ak sa počas liečby MabTherou vyžaduje vakcinácia neživou vakcínou, má sa ukončiť aspoň 4 týždne pred začiatkom ďalšieho cyklu užívania MabThery.

Celkové skúsenosti s opakovanou liečbou MabTherou reumatoidnej artritídy počas jedného roka ukazujú, že percento pacientov s pozitívnymi titrami protilátok proti *S. pneumoniae*, chrípke, mumpsu, osýpkam, ovčím kiahňam a tetanu sa takmer zhodovalo s percentom pacientov pred začiatkom liečby.

Sprievodné/následné podanie ďalších DMARD pri reumatoidnej artritíde

Sprievodné podanie MabThery a antireumatickej liečby inej ako je stanovená pre indikáciu reumatoidnej artritídy a dávkovanie sa neodporúča.

Existuje len obmedzené množstvo údajov z klinických skúšaní pre celkové posúdenie bezpečnostisekvenčného použitia iných DMARD (vrátane inhibítorov TNF a iných biologických látok) po liečbe MabTherou (pozri časť 4.5). Dostupné údaje ukazujú, že miera klinicky významných infekcií je nezmenená, ak sa takáto liečba podá u pacientov, ktorí boli predtým liečení MabTherou, ale napriek tomu, u pacientov po liečbe MabTherou je potrebné sledovať vznik príznakov infekcie, ak sa im podajú biologické látky a/alebo DMARD.

Malignita

Imunomodulačné lieky môžu zvyšovať riziko malignity. Avšak dostupné údaje nenaznačujú zvýšené riziko malignity u rituximabu používaného v autoimunitných indikáciách nad rámec rizika malignity už súvisiaceho so základným autoimunitným stavom.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 2,3 mmol (alebo 52,6 mg) sodíka v jednej 10 ml injekčnej liekovke a 11,5 mmol (alebo 263,2 mg) sodíka v jednej 50 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,6 % (pre 10 ml injekčnú liekovku) a 13,2 % (pre 50 ml injekčnú liekovku) WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek obsahuje 7,0 mg polysorbátu 80 v každej 10 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,7 mg/ml, a 35,0 mg polysorbátu 80 v každej 50 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,7 mg/ml. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

V súčasnosti sú k dispozícii obmedzené údaje o možných liekových interakciách MabThery.

Ukázalo sa, že u pacientov s CLL nemalo súbežné podávanie MabThery vplyv na farmakokinetiku fludarabínu a cyklofosfamidu. Okrem toho, fludarabín a cyklofosfamid nemajú žiaden zrejmy účinok na farmakokinetiku MabThery.

Súbežné podávanie s metotrexátom nemá vplyv na farmakokinetiku MabThery u pacientov s reumatoidnou artritídou.

Pacienti s vytvorenými ľudskými protilátkami proti myšim proteínom (HAMA) alebo s protilátkami proti liečivu (anti-drug antibody, ADA) môžu mať alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti, ak sa liečia inými diagnostickými alebo terapeutickými monoklonálnymi protilátkami.

U pacientov s reumatoidnou artritídou dostalo 283 pacientov následnú liečbu iným biologickým DMARD po liečbe MabTherou. U týchto pacientov bol výskyt klinicky významných infekcií počas liečby MabTherou 6,01 na 100 pacientorokov v porovnaní so 4,97 na 100 pacientorokov pri následnej liečbe biologickým DMARD.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na dlhý retenčný čas rituximabu u pacientov s depléciou B-buniek musia ženy vo fertilnom veku používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby MabTherou a počas 12 mesiacov po jej ukončení.

Gravidita

O IgG imunoglobulínoch je známe, že prechádzajú cez placentu.

Hladiny B-buniek u ľudských novorodencov po podaní MabThery matke sa v klinických skúšaníach neskúmali. Nie sú k dispozícii dostatočné a dobre kontrolovateľné údaje zo štúdií u gravidných žien, avšak u niektorých dojčiat narodených matkám, ktorým sa podávala MabThera počas gravidity, boli hlásené prechodná deplécia B-buniek a lymfocytopenia. Podobné účinky sa pozorovali v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3). Z týchto dôvodov sa MabThera nemá podávať gravidným ženám, pokiaľ možný úžitok neprevýši potenciálne riziko.

Dojčenie

Obmedzené údaje o vylučovaní rituximabu do materského mlieka naznačujú veľmi nízke koncentrácie rituximabu v mlieku (relatívna dávka pre dojča menej ako 0,4 %). Niekoľko prípadov následného sledovania dojčených detí popisuje normálny rast a vývin až do 2 rokov. Avšak, keďže sú tieto údaje obmedzené a dlhodobé následky dojčených detí ostávajú neznáme, dojčenie sa neodporúča počas liečby rituximabom a optimálne počas 6 mesiacov po ukončení liečby rituximabom.

Fertilita

Štúdie na zvieratách neodhalili škodlivé účinky rituximabu na reprodukčné orgány.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch MabThery na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, hoci farmakologická aktivita a doteraz hlásené nežiaduce reakcie poukazujú na to, že MabThera nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Skúsenosti s non-Hodgkinovým lymfómom a chronickou lymfocytovou leukémiou u dospelých

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil MabThery pri non-Hodgkinovom lymfóme a pri chronickej lymfocytovej leukémii je založený na údajoch od pacientov z klinických skúšaní a z post-marketingového sledovania. Títo pacienti boli liečení buď MabTherou v monoterapii (ako indukčná liečba alebo udržiavacia liečba po indukčnej liečbe), alebo v kombinácii s chemoterapiou.

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami u pacientov, ktorí dostávali MabTheru, boli IRR, ktoré sa vyskytli u väčšiny pacientov počas prvej infúzie. Výskyt symptómov súvisiacich s podávaním infúzie sa výrazne znižuje s ďalšími infúziami a po ôsmich dávkach MabThery je menší ako 1 %.

Infekčné udalosti (najmä bakteriálne a vírusové) sa vyskytli u približne 30 - 55 % pacientov počas klinických skúšaní u pacientov s NHL a u 30 - 50 % pacientov počas klinických skúšaní u pacientov s CLL.

Najčastejšie hlásenými alebo pozorovanými závažnými nežiaducimi reakciami boli:

- IRR (vrátane syndrómu uvoľnenia cytokínov, syndrómu rozpadu nádoru), pozri časť 4.4.
- Infekcie, pozri časť 4.4.
- Kardiovaskulárne príhody, pozri časť 4.4.

Ďalšie hlásené závažné nežiaduce reakcie vrátane reaktivácie hepatitídy B a PML (pozri časť 4.4).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich reakcií hlásených na samotnú MabTheru alebo na kombináciu s chemoterapiou sú uvedené v tabuľke 1. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie zistené len počas sledovania po uvedení lieku na trh, a pre ktoré nemôže byť frekvencia určená, sú uvedené pod „neznáme“, pozri poznámky na konci tabuľky.

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach alebo počas postmarketingového sledovania u pacientov s ochorením NHL a CLL, ktorí sa liečili MabTherou v monoterapii/udržiavaciu liečbou alebo v kombinácii s chemoterapiou

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	bakteriálne infekcie, vírusové infekcie, +bronchitída	sepsa, +pneumónia, +febrilná infekcia, +pásový opar, +infekcia respiračného traktu, plesňové infekcie, infekcie neznámeho pôvodu, +akútna bronchitída, +sinusitída, hepatitída B ¹		závažná vírusová infekcia ² , pneumónia spôsobená <i>Pneumocysti</i> s <i>jirovecii</i>	progresívna multifokálna leukoencefalopatia	enterovírusová meningoencefalitída ^{2,3}
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, leukopénia, +febrilná neutropénia, +trombocytopénia	anémia, pancytopenia, +granulocytopenia	poruchy koagulácie, aplastická anémia, hemolytická anémia, lymfadenopatia		prechodné zvýšenie IgM hladín v sére ⁴	neskorá neutropénia ⁴
Poruchy imunitného systému	reakcie súvisiace s podávaním infúzie ⁵ , angioedém	hypersenzitivita		anafylaxia	syndróm rozpadu tumoru, syndróm uvoľnenia cytokínov ⁵ , sérová choroba	akútna reverzibilná trombocytopenia súvisiaca s podávaním infúzie ⁵
Poruchy metabolizmu a výživy		hyperglykémia, úbytok hmotnosti, periférny edém, edém tváre, zvýšená hodnota LDH, hypokalciémia				
Psychické poruchy			depresia, nervozita			

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy nervového systému		parestézia, hypoestézia, agitácia, nespavosť, vazodilatácia, závrat, úzkosť	dysgeúzia		periférna neuropatia, ochrnutie tváre ⁶	kraniálna neuropatia, strata iných zmyslov ⁶
Poruchy oka		porucha slzenia, zápal spojoviek			závažná strata zraku ⁶	
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus, bolesť ucha				strata sluchu ⁶
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		+infarkt myokardu ^{5 a 7} , arytmia, +fibrilácia predsiení, tachykardia, +porucha srdca	+zlyhanie ľavej komory, +supraventrikulárna tachykardia, +ventrikulárna tachykardia, +angína, +ischémia myokardu, bradykardia	závažné srdcové poruchy ^{5 a 7}	zlyhanie srdca ^{5 a 7}	
Poruchy ciev		hypertenzia, ortostatická hypotenzia, hypotenzia			vaskulitída (prevažne kožná), leukocytoklastická vaskulitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		bronchospazmus ⁵ , respiračné ochorenie, bolesť na hrudníku, dyspnoe, zväčšujúci sa kašeľ, rinitída	astma, bronchiolitis obliterans, porucha pľúcneho laloku, hypoxia	intersticiálna a pľúcna choroba ⁸	zlyhanie dýchania ⁵	pľúcne infúzáty
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	vracanie, hnačka, bolesť brucha, dysfágia, stomatitída, zápcha, dyspepsia, anorexia, podráždenie v hrdle	zväčšenie brucha		gastrointestinálna perforácia ⁸	

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus, vyrážka, +alopécia	urtikária, potenie, nočné potenie, +poruchy kože			závažné pľuzgierovité reakcie kože, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) ⁸	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		hypertónia, myalgia, artralgia, bolesť chrbta, bolesť šije, bolesť				
Poruchy obličiek a močových ciest					zlyhanie obličiek ⁵	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka, triaška, asténia, bolesť hlavy	bolesť v oblasti tumoru, nával horúčavy, nevoľnosť, syndróm prechladnutia, +únava, +trasenie, +multi-orgánové zlyhanie ⁵	bolesť v mieste infúzie			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížené hladiny IgG					

Pre každý výraz bola frekvencia výskytu založená na reakciách všetkých stupňov (od miernych k závažným) s výnimkou výrazov označených "+", kde frekvencia výskytu bola založená len na závažných ($\geq$ stupeň 3 všeobecných kritérií toxicity NCI) reakciách. Bola hlásená len najvyššia frekvencia výskytu pozorovaná v skúšaníach.

¹ Zahŕňa reaktiváciu a primárne infekcie: frekvencia výskytu založená na režime R-FC pri relapsujúcej/refraktérnej CLL.

² Pozri tiež nižšie časť infekcie.

³ Pozorované počas sledovania po uvedení lieku na trh.

⁴ Pozri tiež nižšie časť nežiaduce hematologické reakcie.

⁵ Pozri tiež nižšie časť reakcie súvisiace s podávaním infúzie. Zriedkavo hlásené smrteľné prípady.

⁶ Príznaky a syndrómy kraniálnej neuropatie. Vyskytovala sa rôzne až do niekoľkých mesiacov po ukončení liečby MabTherou.

⁷ Pozornosť bola predovšetkým venovaná pacientom s predchádzajúcimi srdcovými ťažkosťami a/alebo kardiotoxickou chemoterapiou a boli zväčša vyvolané reakciami na infúziu.

⁸ Vrátane prípadov úmrtia.

Nasledujúce výrazy boli hlásené ako nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní, avšak boli hlásené s podobným alebo nižším výskytom v ramenách s MabTherou v porovnaní s kontrolnými ramenami: hematotoxicita, infekcia neutrofilov, infekcia močových ciest, senzorická porucha, pyrexia.

Prejavy a príznaky svedčiace o reakcii súvisiacej s infúziou boli hlásené u viac ako 50 % pacientov v klinických skúšaníach a prevažne sa vyskytli počas prvej infúzie, zvyčajne v priebehu jednej až dvoch hodín. Tieto symptómy zahŕňajú horúčku, triašku a zimnicu. Ďalšie symptómy zahŕňajú nával horúčavy, angioedém, bronchospazmus, vracanie, nauzeu, urtikáriu/vyrážku, únavu, bolesť hlavy, dráždenie v hrdle, rinitídu, pruritus, bolesť, tachykardiu, hypertenziu, hypotenziu, dyspnoe, dyspepsiú, asténiu a znaky syndrómu rozpadu tumoru. Závažné reakcie súvisiace s infúziou (ako bronchospazmus, hypotenzia) sa vyskytli do 12 % prípadov.

Ďalšie reakcie, ktoré boli hlásené v niekoľkých prípadoch, boli infarkt myokardu, fibrilácia predsiení, pľúcny edém a akútna reverzibilná trombocytopénia. Exacerbácia základného kardiálneho ochorenia ako anginy pectoris alebo kongestívneho zlyhania srdca alebo závažné kardiálne poruchy (zlyhanie srdca, infarkt myokardu, fibrilácia predsiení), pľúcny edém, multi-orgánové zlyhanie, syndróm rozpadu tumoru, syndróm uvoľnenia cytokínov, zlyhanie obličiek a zlyhanie dýchania boli hlásené s nižšou alebo neznámou frekvenciou. Výskyt symptómov súvisiacich s podávaním infúzie sa výrazne znížil s ďalšími infúziami a pri ôsmom cykle liečby MabTherou (- vrátane) je u < 1 % pacientov.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

MabThera vedie k deplécii B-buniek u približne 70 - 80 %, ale spájala sa s poklesom imunoglobulínov v sére len u malej časti pacientov.

V randomizovaných štúdiách v ramene s MabTherou boli lokalizované infekcie kandidami ako aj herpes zoster hlásené s vyšším výskytom. Závažné infekcie boli hlásené u približne 4 % pacientov, ktorí boli liečení MabTherou v monoterapii. V porovnaní s pozorovaním sa počas udržiavacej liečby MabTherou do 2 rokov pozorovala celkovo vyššia frekvencia infekcií vrátane infekcií stupňa 3 alebo 4. Kumulatívna toxicita v zmysle infekcií počas 2-ročnej doby liečby nebola hlásená. Okrem toho boli počas liečby MabTherou hlásené ďalšie závažné vírusové infekcie buď nové, reaktivované alebo exacerbované, z ktorých niektoré boli smrteľné. Väčšina pacientov dostala MabTheru v kombinácii s chemoterapiou alebo ako súčasť transplantácie kmeňových buniek. Príkladmi týchto závažných vírusových infekcií sú infekcie spôsobené herpesvírusmi (cytomegalovírus, varicella zoster vírus a herpes simplex vírus), JC vírusom (progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)), enterovírusom (meningoencefalitída) a vírusom hepatitídy C (pozri časť 4.4). Z klinických skúšaní boli hlásené aj prípady smrteľnej PML, ktoré nastali po progresii ochorenia a opakovanej liečbe. Boli hlásené prípady reaktívacie hepatitídy B, pri čom väčšina z nich bola u pacientov, ktorí dostávali MabTheru v kombinácii s cytotoxickou chemoterapiou. U pacientov s relapsujúcou/refraktórnou CLL bola incidencia infekcie hepatitídy B stupňa 3/4 (reaktívacia a primárna infekcia) 2 % u R-FC oproti 0 % u FC. U pacientov s Kaposiho sarkómom, ktorí sa liečili MabTherou, sa pozorovala progresia Kaposiho sarkómu. Tieto prípady sa vyskytli v neschválených indikáciach a väčšina pacientov bola HIV pozitívna.

Nežiaduce hematologické reakcie

V klinických skúšaníach s MabTherou v monoterapii, ktorá sa podávala 4 týždne, sa vyskytli u malej časti pacientov hematologické poruchy a zvyčajne boli mierne a reverzibilné. Závažná (stupeň 3/4) neutropénia bola hlásená u 4,2 % pacientov, anémia u 1,1 % a trombocytopénia u 1,7 % pacientov. V porovnaní s pozorovaním bola počas udržiavacej liečby MabTherou do 2 rokov hlásené vyššia incidencia leukopénie (5 % vs. 2 %, stupeň 3/4) a neutropénie (10 % vs. 4 %, stupeň 3/4). Incidencia trombocytopénie bola nízka (< 1, stupeň 3/4) a neodlišovala sa medzi liečebnými ramenami. Počas liečby boli v štúdiách s MabTherou v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní so samotnou chemoterapiou obvykle hlásené s vyššími frekvenciami leukopénia stupňa 3/4 (R-CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R-FC 23 % vs. FC 12 %), neutropénia (R-CVP 24 % vs. CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs. CHOP 88 %, R-FC 30 % vs. FC 19 % u dovtedy neliečenej CLL), pancytopénia (R-FC 3 % vs FC 1 % u dovtedy neliečenej CLL). Avšak vyššia incidencia neutropénie u pacientov liečených MabTherou a chemoterapiou sa nespájala s vyššou incidenciou infekcií a nákaz v porovnaní s pacientmi liečenými samotnou chemoterapiou. Štúdie u predtým neliečených pacientov s relapsovanou/refraktórnou CLL stanovili, že až u 25 % pacientov liečených režimom R-FC bola prolongovaná neutropénia (definované ako počet neutrofilov nižší ako $1 \times 10^9/l$ medzi 24. a 42. dňom po poslednej dávke) alebo

sa neutropénia vyskytla s oneskoreným nástupom (definované ako počet neutrofilov nižší ako $1 \times 10^9/l$ po 42. dni po poslednej dávke u pacientov ktorí predtým nemali prolongovanú neutropéniu alebo u pacientov, u ktorých prišlo k úprave neutropénie pred 42. dňom) po liečbe MabTherou a FC. Pre incidenciu anémie neboli hlásené žiadne rozdiely. Bolo hlásených niekoľko prípadov neskorej neutropénie, ktorá sa vyskytovala viac ako štyri týždne po poslednej infúzii MabThery. V CLL štúdiu prvej línie, u pacientov v štádiu C podľa Bineta bolo pozorovaných viac nežiaducich účinkov v R-FC ramene v porovnaní s FC ramenom (R-FC 83 % vs FC 71 %). V štúdiu s relapsovanou/refraktérnou CLL bola trombocytopenia stupňa 3/4 hlásená u 11 % pacientov v skupine R-FC v porovnaní s 9 % pacientov v skupine FC.

V štúdiách s MabTherou u pacientov s Waldenstromovou makroglobulinémiou sa po začatí liečby pozorovali prechodne zvýšené hladiny IgM v sére, ktoré môžu byť vyvolané hyperviskozitou a súvisiacimi symptómami. Prechodné zvýšenie IgM sa zvyčajne vrátilo prinajmenšom do východiskovej hladiny v priebehu 4 mesiacov.

Kardiovaskulárne nežiaduce reakcie

Počas klinických skúšaní s MabTherou v monoterapii boli u 18,8 % pacientov hlásené kardiovaskulárne reakcie, pri čom najčastejšie hlásenými príhodami boli hypotenzia a hypertenzia. Počas infúzie boli hlásené prípady arytmie stupňa 3 alebo 4 (vrátane ventrikulárnej a supraventrikulárnej tachykardie) a angina pectoris. Počas udržiavacej liečby bola incidencia kardiálnych porúch stupňa 3/4 porovnateľná medzi pacientmi liečenými MabTherou a pozorovaním. Kardiálne príhody boli hlásené ako závažné nežiaduce reakcie (vrátane fibrilácie predsiení, infarktu myokardu, zlyhania ľavej srdcovej komory, ischémie myokardu) u 3 % pacientov liečených MabTherou v porovnaní s < 1 % na pozorovaní. V štúdiách hodnotiacich MabTheru v kombinácii s chemoterapiou bola incidencia kardiálnych arytmií stupňa 3 a 4, hlavne supraventrikulárnych arytmií ako tachykardia a predsieňový flutter/ fibrilácia, vyššia v skupine R-CHOP (14 pacientov, 6,9 %) v porovnaní so skupinou CHOP (3 pacienti, 1,5 %). Všetky tieto arytmie sa vyskytli buď v súvislosti s infúziou MabThery alebo boli spojené s predispozičnými faktormi ako horúčka, infekcia, akútny infarkt myokardu alebo predchádzajúcim ochorením dýchacích ciest alebo kardiovaskulárnym ochorením. Medzi skupinami R-CHOP a CHOP sa nepozoroval žiaden rozdiel v incidencii kardiálnych príhod stupňa 3 a 4 vrátane srdcového zlyhania, poškodenia myokardu a manifestácií ischemickej choroby srdca. Pri liečbe CLL bola celková incidencia porúch srdca stupňa 3 alebo 4 nízka aj v štúdiu prvej línie (4 % R-FC, 3 % FC), aj v štúdiu s relapsujúcou/refraktérnou CLL (4 % R-FC, 4 % FC).

Respiračný systém

Boli hlásené prípady intersticiálnej pľúcnej choroby, niektoré boli smrteľné.

Neurologické poruchy

Počas obdobia liečby (fáza indukčnej liečby zahŕňala R-CHOP počas najviac ôsmich cyklov) štyria pacienti (2 %) liečení R-CHOP, všetci s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, zaznamenali počas prvého liečebného cyklu tromboembolické cerebrovaskulárne príhody. Pri iných tromboembolických príhodách nebol medzi liečenými skupinami žiaden rozdiel. Naproti tomu v skupine CHOP traja pacienti (1,5 %) zaznamenali cerebrovaskulárne príhody, pri čom sa všetky vyskytli počas obdobia sledovania. Pri liečbe CLL bola celková incidencia porúch nervového systému stupňa 3 alebo 4 nízka aj v štúdiu prvej línie (4 % R-FC, 4 % FC), aj v štúdiu s relapsujúcou/refraktérnou CLL (3 % R-FC, 3 % FC).

Boli hlásené prípady syndrómu reverzibilnej posteriornej encefalopatie (PRES)/syndrómu reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (RPLS). Znaky a príznaky zahŕňali zrakové poruchy, bolesti hlavy, kŕče a zmenený duševný stav, so sprievodnou hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu. Z nahlásených prípadov boli rozpoznateľné rizikové faktory vzniku PRES/RPLS vrátane pacientovho primárneho ochorenia, hypertenzie, imunosupresívnej liečby a/alebo chemoterapie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

U pacientov, ktorí dostávali MabTheru na liečbu non-Hodgkinovho lymfómu, sa pozorovala gastrointestinálna perforácia, ktorá v niektorých prípadoch viedla k úmrtiu. Vo väčšine týchto prípadov sa MabThera podávala s chemoterapiou.

Hladiny IgG

V klinickom skúšaní hodnotiacom udržiavaciu liečbu MabTherou pri relapsujúcom/refraktérnom folikulovom lymfóme boli priemerné hladiny IgG po indukčnej liečbe pod dolnou hranicou normálu (Lower Limit of Normal, LLN) (< 7 g/l) v skupine s pozorovaním a v skupine s MabTherou. V skupine s pozorovaním sa priemerná hladina IgG následne zvýšila nad LLN, ale v skupine s MabTherou zostala nemenná. Pomer pacientov s hladinami IgG pod LLN bol približne 60 % v skupine s MabTherou počas liečebného obdobia 2 rokov, zatiaľ čo v skupine s pozorovaním sa znížil (36 % po 2 rokoch).

U pediatrických pacientov liečených MabTherou sa vyskytol malý počet spontánnych a v literatúre uvádzaných prípadov hypogamaglobulinémie, v niektorých prípadoch závažnej a vyžadujúcej dlhodobú substitučnú liečbu imunoglobulínmi. Konsekvencie dlhodobej deplécie B-buniek u pediatrických pacientov nie sú známe.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm, niektoré so smrteľným koncom boli hlásené veľmi zriedkavo.

Subpopulácie pacientov - MabThera v monoterapii

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov):

Výskyt nežiaducich reakcií všetkých stupňov a nežiaducich reakcií stupňa 3/4 u starších pacientov bol podobný v porovnaní s mladšími pacientmi (vo veku menej ako 65 rokov).

Pacienti s rozsiahlym ochorením

U pacientov s rozsiahlym ochorením bol vyšší výskyt nežiaducich reakcií stupňa 3/4 ako u pacientov bez rozsiahleho ochorenia (25,6 % vs. 15,4 %). Výskyt nežiaducich reakcií akéhokoľvek stupňa bol podobný u týchto dvoch skupín.

Opakovaná liečba

Percento pacientov, u ktorých boli hlásené nežiaduce reakcie počas opakovanej liečby s ďalšími cyklami MabThery bolo podobné ako percento pacientov, u ktorých boli hlásené nežiaduce reakcie po iniciácii liečby (nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa a stupňa 3/4).

Subpopulácie pacientov - MabThera v kombinovanej liečbe

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

Výskyt nežiaducich účinkov krvného a lymfatického systému stupňa 3/4 bol vyšší u starších pacientov v porovnaní s mladšími (vo veku menej ako 65 rokov) s predtým neliečenou alebo relapsujúcou/refraktérnou CLL.

Skúsenosti pri DLBCL/BL/BAL/BLL u pediatrických pacientov

Súhrn bezpečnostného profilu

Multicentrická, otvorená randomizovaná štúdia skúmajúca chemoterapiu podľa protokolu Lymphome Malin B (LMB) s MabTherou, alebo bez MabThery sa uskutočnila u pediatrických pacientov (vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov) s predtým neliečeným CD20 pozitívnym DLBCL/BL/BAL/BLL v pokročilom štádiu.

Celkovo 309 pediatrických pacientov dostávalo MabTheru a bolo zahrnutých do populácie pre analýzu bezpečnosti. Pediatrickým pacientom randomizovaným do skupiny s LMB chemoterapiou s MabTherou, alebo zaradeným do časti štúdie s jednou liečebnou skupinou, bola MabThera podávaná v dávke 375 mg/m² BSA a dostali celkovo šesť i.v. infúzií MabThery (dve počas každého z dvoch

cyklov indukčnej liečby a jednu počas každého z dvoch cyklov konsolidačnej liečby podľa schémy protokolu LMB.

Bezpečnostný profil MabThery u pediatrických pacientov (vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov) s predtým neliečeným CD20 pozitívnym DLBCL/BL/BAL/BLL v pokročilom štádiu bol z hľadiska typu, povahy a závažnosti zhodný so známym bezpečnostným profilom u dospelých pacientov s NHL a CLL. Pridanie MabThery k chemoterapii viedlo v porovnaní s chemoterapiou samotnou k zvýšenému riziku niektorých udalostí vrátane infekcií (vrátane sepsy).

Skúsenosti pri reumatoidnej artritíde

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil MabThery pri reumatoidnej artritíde sa zakladá na údajoch od pacientov z klinických skúšaní a z postmarketingového sledovania.

Bezpečnostný profil MabThery u pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou (RA) je zhrnutý v nižšie uvedených častiach. V klinických skúšaniach viac než 3 100 pacientov absolvovalo najmenej jeden liečebný cyklus a títo pacienti boli sledovaní po obdobie od 6 mesiacov do vyše 5 rokov; približne 2 400 pacientov absolvovalo dva alebo viac liečebných cyklov, pričom viac než 1 000 absolvovalo 5 alebo viac cyklov. Informácie o bezpečnosti zhromaždené počas postmarketingových skúseností sú odrazom očakávaného profilu nežiaducich reakcií, aký bol pozorovaný v klinických skúšaniach s MabTherou (pozri časť 4.4).

Pacienti dostávali 2 x 1 000 mg MabThery s odstupom dvoch týždňov; pridanej k metotrexátu (10 - 25 mg/týždeň). Infúzie MabThery sa podávali po intravenózne infúzii 100 mg metylprednizolónu; pacienti tiež dostávali liečbu perorálnym prednizónom počas 15 dní.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke 4. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie zistené len počas sledovania po uvedení lieku na trh, a pre ktoré nemôže byť frekvencia určená, sú uvedené pod „neznáme“, pozri poznámky na konci tabuľky.

Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa objavili po podaní MabThery, boli IRR. Celkový výskyt IRR bol v klinických skúšaniach 23 % pri prvej infúzii a pri podaní ďalších infúzií výskyt klesal. Závažné IRR boli menej časté (0,5 % pacientov) a pozorovali sa prevažne počas úvodného liečebného cyklu. Okrem nežiaducich reakcií z klinických skúšaní pri RA na MabTheru boli počas postmarketingových pozorovaní hlásené progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) (pozri časť 4.4) a reakcia podobná sérovej chorobe.

Tabuľka 4 Súhrn nežiaducich reakcií hlásených v klinických skúšaníach alebo počas postmarketingového sledovania, ktoré sa vyskytli u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí dostávali MabTheru

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia horného dýchacieho traktu, infekcie močových ciest	bronchitída, sinusitída, gastroenteritída, tinea pedis			progresívna multifokálna leukoencefalopatia, reaktivácia hepatitídy B	závažná vírusová infekcia ^{1,2} , enterovírusová meningoencefalitída ²
Poruchy krvi a lymfatického systému		neutropénia ³		neutropénia s neskorým nástupom ⁴	reakcia podobná sérovej chorobe	
Poruchy imunitného systému	⁵ reakcie súvisiace s podaním infúzie (hypertenzia nauzea, vyrážka, pyrexia, pruritus, urtikária, dráždenie v hrdle, návaly, hypotenzia, rinitída, zimnica, tachykardia, únava, orofaryngálna bolesť, periférny edém, erytém)		⁵ reakcie súvisiace s podaním infúzie (generalizovaný edém, bronchospazmus, sipot, opuch hrtanu, angioneurotický edém, generalizované svrbenie, anafylaxia, anafylaktoidná reakcia)			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania						
Poruchy metabolizmu a výživy		hypercholesterolémia				
Psychické poruchy		depresia, úzkosť				
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	parestézia, migréna, závraty, ischias				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				angína pectoris, fibrilácia predsiení, srdcové zlyhávanie, infarkt myokardu	atriálny flutter	

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu		dyspepsia, hnačka, gastroezofagálny reflux, ulcerácia úst, bolesť v hornej oblasti brucha				
Poruchy kože a podkožného tkaniva		alopécia			toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), Stevensov-Johnsonov syndróm ⁷	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia/bolieť kostrových svalov, osteoartritída, bursitída				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížené hladiny IgM ⁶	znížené hladiny IgG ⁶				

¹ Pozri tiež časť infekcie nižšie.

² Pozorované počas sledovania po uvedení lieku na trh.

³ Frekvencia výskytu získaná z laboratórných hodnôt ako súčasť bežného laboratórneho sledovania v klinických skúšaniach.

⁴ Frekvencia výskytu získaná v postmarketingovom sledovaní.

⁵ Reakcie, ktoré sa vyskytli v priebehu 24 hodín po podaní infúzie. Pozri tiež nižšie reakcie súvisiace s podávaním infúzie. IRR sa môžu vyskytnúť ako dôsledok hypersenzitivity a/alebo mechanizmu účinku.

⁶ Zahŕňajúc pozorovania získané počas bežného laboratórneho sledovania.

⁷ Zahŕňajúc smrteľné prípady.

Ďalšie liečebné cykly

Ďalšie liečebné cykly sú spojené s podobným profilom nežiaducich reakcií, aký sa pozoroval po prvom podaní. Výskyt všetkých nežiaducich reakcií po prvej expozícii MabThery bol najvyšší počas prvých 6 mesiacov a neskôr klesal. Ide predovšetkým o IRR (najčastejšie počas prvého liečebného cyklu), exacerbácie RA a infekcie, pričom ku všetkým dochádzalo častejšie v prvých 6 mesiacoch liečby.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s podávaním infúzie

Najčastejšie nežiaduce reakcie po podaní MabThery v klinických skúšaniach boli IRR (pozri tabuľku 4). Spomedzi 3 189 pacientov liečených MabTherou sa u 1 135 (36 %) vyskytla najmenej jedna IRR pri pomere 733/3 189 (23 %) pacientov, u ktorých nastala IRR po prvej infúzii pri prvej expozícii MabThery. Incidencia IRR klesala pri nasledujúcich infúziách. V klinických skúšaniach sa vyskytla závažná IRR u menej než 1 % pacientov (pomer 17/3 189). V klinických skúšaniach sa nezaznamenala žiadna IRR 4. stupňa podľa CTC a žiadne úmrtie z dôvodu IRR. Podiel nežiaducich udalostí 3. stupňa podľa CTC a počet takých reakcií, ktoré viedli k vysadeniu lieku bol v nasledujúcich cykloch nižší a od 3. cyklu boli tieto reakcie zriedkavé. Premedikácia intravenóznym glukokortikoidom významne znížila výskyt a závažnosť IRR (pozri časti 4.2 a 4.4). Po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné IRR so smrteľnými následkami.

V skúšaní zameranom na hodnotenie bezpečnosti rýchlejšej infúzie MabThery u pacientov s reumatoidnou artritídou mohli pacienti so stredne závažnou až závažnou aktívnou RA, u ktorých sa nevyskytla závažná IRR počas ich prvej infúzie podávanej v skúšaní alebo do 24 hodín od jej podania, dostať rýchlejšiu 2-hodinovú intravenóznú infúziu MabThery. Z účasti na skúšaní boli vylúčení

pacienti, ktorí mali v anamnéze závažnú reakciu súvisiacu s infúziou vyskytujúcu sa pri biologickej liečbe RA. Výskyt, typy a závažnosť IRR sa zhodovali s tými, ktoré sa pozorovali v minulosti. Nepozorovali sa žiadne závažné IRR.

Infekcie

Celkový výskyt infekcie hlásenej z klinických skúšaní bol približne 94 na 100 pacientorokov u pacientov liečených MabTherou. Infekcie boli prevažne mierne až stredne závažné a spočívali väčšinou v infekciách horných dýchacích ciest a v infekciách močových ciest. Výskyt infekcií, ktoré boli závažné alebo si vyžiadali i. v. antibiotickú liečbu, bol približne 4 na 100 pacientorokov. V miere výskytu závažných infekcií sa neprejavil žiaden významný nárast po opakovaných liečebných cykloch MabTherou. Počas klinických skúšaní boli hlásené infekcie dolných dýchacích ciest (vrátane pneumónie) s podobnou incidenciou v ramenách s MabTherou ako v kontrolných ramenách.

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov s RA liečených rituximabom hlásené závažné vírusové infekcie.

Objavili sa prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie so smrteľnými následkami po užívaní MabThery pri liečbe autoimunitných ochorení. Patrí k nim reumatoidná artritída a iné imunitné ochorenia mimo schválených indikácií, vrátane systémového lupus erythematosus (SLE) a vaskulitídy.

U pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom, ktorí dostávali MabTheru v kombinácii s cytotoxickou chemoterapiou, boli hlásené prípady reaktívacie hepatitídy B (pozri non-Hodgkinov lymfóm). Reaktívacia infekčnej hepatitídy B bola veľmi zriedkavo hlásená aj u pacientov s RA, ktorí dostávali MabTheru (pozri časť 4.4).

Kardiovaskulárne nežiaduce reakcie

Závažné kardiálne reakcie boli hlásené u pacientov liečených MabTherou v miere 1,3 na 100 pacientorokov v porovnaní s 1,3 na 100 pacientorokov u pacientov dostávajúcich placebo. Podiel pacientov, u ktorých nastali kardiálne reakcie (všetky alebo závažné), sa počas opakovaných liečebných cyklov nezvyšoval.

Neurologické udalosti

Boli hlásené prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)/syndrómu reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS) pri autoimunitných stavoch. Znaky a príznaky zahŕňali zrakové poruchy, bolesti hlavy, kŕče a zmenený mentálny stav, so sprievodnou hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu. Z nahlásených prípadov boli rozpoznané rizikové faktory vzniku PRES/RPLS, vrátane pacientovho primárneho ochorenia, hypertenzie, imunosupresívnej liečby a/alebo chemoterapie.

Neutropénia

Po prvom cykle liečby v klinických skúškach u pacientov s RA sa pozorovali neutropénie súvisiace s liečbou MabTherou. Neutropénia sa môže vyskytovať niekoľko mesiacov po podaní MabThery (pozri časť 4.4).

V placebom kontrolovaných fázach klinických skúšaní sa u 0,94 % (13/1 382) pacientov liečených MabTherou a 0,27 % (2/731) pacientov užívajúcich placebo vyvinula závažná neutropénia.

Neutropénie, vrátane závažnej neutropénie s neskorým nástupom a pretrvávajúcej neutropénie, sa zriedkavo zaznamenali po uvedení lieku na trh, z ktorých niektoré boli asociované so smrteľnými infekciami.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm, niektoré so smrteľným koncom boli hlásené veľmi zriedkavo.

Laboratórne abnormality

Hypogamaglobulinémia (IgG alebo IgM nižšie ako dolná hranica normálnej hodnoty) sa pozorovala u pacientov s RA liečených MabTherou. Po rozvoji nízkeho IgG alebo IgM sa nezistila žiadna zvýšená miera celkových infekcií alebo závažných infekcií (pozri časť 4.4).

U pediatrických pacientov liečených MabTherou sa vyskytol malý počet spontánnych a v literatúre uvádzaných prípadov hypogamaglobulinémie, v niektorých prípadoch závažnej a vyžadujúcej dlhodobú substitučnú liečbu imunoglobulínmi. Konsekvencie dlhodobej deplecie B-buniek u pediatrických pacientov nie sú známe.

Skúsenosti s granulomatózou s polyangiitídou (GPA) a mikroskopickou polyangiitídou (MPA)

Celkový bezpečnostný profil MabThery u dospelých a pediatrických pacientov s GPA/MPA je založený na údajoch od pacientov z 3 klinických skúšaní a zo sledovania po uvedení lieku na trh.

Indukcia remisie u dospelých (GPA/MPA štúdia 1)

V GPA/MPA štúdii 1 bolo 99 dospelých pacientov liečených na indukciu remisie GPA a MPA MabTherou (375 mg/m², raz týždenne počas 4 týždňov) a glukokortikoidmi (pozri časť 5.1).

Nežiaduce reakcie z GPA/MPA štúdie 1 uvedené v tabuľke 5 s kategóriami frekvencie „časté“ alebo „menej časté“ boli všetky nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli s incidenciou $\geq 5\%$ v skupine s MabTherou a vo vyššej frekvencii ako v porovnávacej skupine.

Nežiaduce reakcie zistené len počas sledovania po uvedení lieku na trh, a pre ktoré nemôže byť frekvencia určená, sú uvedené pod „neznáme“, pozri poznámky na konci tabuľky.

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u $\geq 5\%$ dospelých pacientov dostávajúcich MabTheru v GPA/MPA štúdii 1 (Rituximab n = 99) a s vyššou frekvenciou ako porovnávacia skupina po 6 mesiacoch alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Neznáme
Infekcie a nákazy		infekcia močových ciest, bronchitída, herpes zoster, nazofaryngitída	závažná vírusová infekcia ^{1,2} , enterovírusová meningoencefalitída ¹
Poruchy krvi a lymfatického systému		trombocytopénia	
Poruchy imunitného systému		syndróm uvoľnenia cytokínov	
Poruchy metabolizmu a výživy		hyperkaliémia	
Psychické poruchy	insomnia		
Poruchy nervového systému	závrat, tremor		
Poruchy ciev	hypertenzia	návaly horúčavy	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ, dyspnoe, epistaxa	kongescia nosa	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	dyspepsia, zápcha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		akné	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové spazmy, artralgia, bolesť chrbta	svalová slabosť, bolesť svalov a kostí, bolesť v končatinách	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	periférny edém		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		znížený hemoglobín	

¹ Pozorované počas sledovania po uvedení lieku na trh.
² Pozri tiež časť infekcie nižšie.

Udržiavacia liečba u dospelých (GPA/MPA štúdia 2)

V GPA/MPA štúdiu 2 bolo celkovo 57 dospelých pacientov so závažnou, aktívnou GPA a MPA liečených MabTherou na udržanie remisie (pozri časť 5.1).

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u ≥ 5 % dospelých pacientov dostávajúcich MabTheru v GPA/MPA štúdiu 2 (Rituximab n = 57) a s vyššou frekvenciou ako porovnávacía skupina alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Neznáme
Infekcie a nákazy	bronchitída	rinitída	závažná vírusová infekcia ^{1,2} , enterovírusová meningoencefalitída ¹
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		hnačka	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pyrexia, ochorenie podobné chrípke, periférny edém	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	reakcie súvisiace s infúziou ³		

¹ Pozorované počas sledovania po uvedení lieku na trh.
² Pozri tiež časť infekcie nižšie.
³ Podrobnosti o reakciách súvisiacich s infúziou sú uvedené v popise časti vybraných nežiaducich reakcií.

Celkový profil bezpečnosti bol v súlade s osvedčeným profilom bezpečnosti MabThery v schválených autoimunitných indikáciách vrátane GPA a MPA. Celkovo 4 % pacientov v ramene s MabTherou zaznamenalo nežiaduce udalosti vedúce k prerušeniu liečby. Väčšina nežiaducich udalostí v ramene s MabTherou bola mierna alebo stredne intenzívna. Žiadni pacienti v ramene s MabTherou nemali smrteľné nežiaduce udalosti.

Najčastejšie hlásené udalosti, ktoré sa považujú za nežiaduce reakcie, boli reakcie súvisiace s infúziou a infekcie.

Dlhodobé sledovanie (GPA/MPA štúdia 3)

V dlhodobej observačnej štúdiu bezpečnosti dostávalo 97 pacientov s GPA a MPA MabTheru (priemerne 8 infúzií [rozmedzie 1 - 28]) až do 4 rokov podľa štandardnej praxe a uváženia ich lekára. Celkový profil bezpečnosti bol v súlade s osvedčeným profilom bezpečnosti MabThery pri RA a GPA a MPA a neboli hlásené žiadne nové nežiaduce reakcie.

Pediatrická populácia

Otvorená štúdia s jednou liečebnou skupinou sa uskutočnila u 25 pediatrických pacientov so závažnou aktívnou GPA alebo MPA. Celkové obdobie štúdie pozostávalo zo 6-mesačnej fázy indukcie remisie s následným sledovaním (follow-up) trvajúcim od minimálne 18 mesiacov až celkovo do 4,5 roka. Počas fázy následného sledovania bola MabThera podávaná podľa uváženia skúšajúceho lekára (17 z 25 pacientov dostalo dodatočnú liečbu MabTherou). Povolená bola súbežná liečba inými imunosupresívami (pozri časť 5.1).

Za nežiaduce reakcie sa považovali nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli s incidenciou ≥ 10 %. Tieto zahŕňali: infekcie (17 pacientov [68 %] vo fáze indukcie remisie; 23 pacientov [92 %] v celkovom období štúdie), IRR (15 pacientov [60 %] vo fáze indukcie remisie; 17 pacientov [68 %] v celkovom období štúdie) a nauzeu (4 pacienti [16 %] vo fáze indukcie remisie; 5 pacienti [20 %] v celkovom období štúdie).

Počas celkového obdobia štúdie bol bezpečnostný profil MabThery zhodný s bezpečnostným profilom hláseným počas fázy indukcie remisie.

Bezpečnostný profil MabThery u pediatrických pacientov s GPA alebo MPA bol z hľadiska typu, povahy a závažnosti zhodný so známym bezpečnostným profilom u dospelých pacientov s autoimunitnými ochoreniami vrátane GPA alebo MPA, ktoré sú v schválených autoimunitných indikáciách.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

V GPA/MPA štúdiu 1 (štúdia zameraná na indukciu remisie u dospelých) sa IRR definovali ako akákoľvek nežiaduca udalosť vyskytujúca sa v priebehu 24 hodín od infúzie a považovaná skúšajúcimi za súvisiacu s infúziou u populácie hodnotenej z dôvodu bezpečnosti. Z 99 pacientov liečených MabTherou sa u 12 (12 %) objavila aspoň jedna IRR. Všetky IRR boli 1. alebo 2. stupňa podľa CTC. Najčastejšie IRRs zahŕňali syndróm uvoľnenia cytokínov, sčervenanie, podráždenie hrdla a tremor. MabThera sa podávala v kombinácii s intravenóznymi glukokortikoidmi, ktoré môžu znížiť incidenciu a závažnosť týchto udalostí.

V GPA/MPA štúdiu 2 (štúdia zameraná na udržiavaciu liečbu u dospelých) zaznamenalo 7/57 (12 %) pacientov v ramene s MabTherou aspoň jednu reakciu súvisiacu s infúziou. Incidencia IRR príznakov bola najvyššia počas alebo po prvej infúzii (9 %) a znížená s následnými infúziami (< 4 %). Všetky príznaky IRR boli mierne alebo stredne závažné a väčšina z nich bola hlásená z triedy orgánových systémov poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína a poruchy kože a podkožného tkaniva.

V klinickom skúšaní u pediatrických pacientov s GPA alebo MPA sa hlásené IRR vyskytli prevažne pri prvej infúzii (8 pacientov [32 %]) a ich výskyt klesal v priebehu času s počtom infúzií MabThery (20 % pri druhej infúzii, 12 % pri tretej infúzii a 8% pri štvrtej infúzii). Najčastejšími príznakmi IRR hlásenými počas fázy indukcie remisie boli: bolesť hlavy, vyrážka, rinorea a pyrexia (8 % výskyt pri každom príznaku). Pozorované príznaky IRR boli podobné tým, ktoré sú známe u dospelých pacientov s GPA alebo MPA liečených MabTherou. Väčšina IRR bola 1. stupňa a 2. stupňa, boli hlásené dve nezávažné IRR 3. stupňa a neboli hlásené žiadne IRR 4. stupňa alebo 5. stupňa. Jedna závažná IRR 2. stupňa (generalizovaný edém, ktorý ustúpil po liečbe) bola hlásená u jedného pacienta (pozri časť 4.4).

Infekcie

V GPA/MPA štúdiu 1 bola celková miera infekcie približne 237 na 100 pacientorokov (95 % IS 197 - 285) pri 6-mesačnom primárnom koncovom ukazovateli. Infekcie boli prevažne mierne až stredne závažné a väčšinou pozostávali z infekcií horných dýchacích ciest, herpes zoster a infekcie močových ciest. Miera závažných infekcií bola približne 25 na 100 pacientorokov. Najčastejšie zaznamenaná závažná infekcia v skupine s MabTherou bola pneumónia s frekvenciou 4 %.

V GPA/MPA štúdiu 2 zaznamenalo 30/57 (53 %) pacientov v ramene s MabTherou infekcie. Incidencia všetkých stupňov infekcií bola medzi ramenami podobná. Infekcie boli prevažne mierne až stredne závažné. Medzi najčastejšie infekcie v ramene s MabTherou patrili infekcie horných dýchacích ciest, gastroenteritída, infekcie močových ciest a herpes zoster. Incidencia závažných infekcií bola podobná v oboch ramenách (približne 12 %). Najčastejšie hlásená závažná infekcia v skupine s MabTherou bola mierna alebo stredne závažná bronchitída.

V klinickom skúšaní u pediatrických pacientov so závažnou aktívnou GPA a MPA bolo 91 % hlásených infekcií nezávažných a 90 % bolo miernych až stredne závažných.

Najčastejšie infekcie v celkovom období štúdie boli: infekcie horných dýchacích ciest (upper respiratory tract infections, URTI) (48 %), chrípka (24 %), konjunktivitída (20 %), nazofaryngitída (20 %), infekcie dolných dýchacích ciest (16%), sinusitída (16 %), vírusové URTI (16 %), infekcia ucha (12 %), gastroenteritída (12 %), faryngitída (12 %), infekcia močových ciest (12 %). Závažné infekcie boli hlásené u 7 pacientov (28 %) a zahŕňali: chrípku (2 pacienti [8 %]) a infekciu dolných dýchacích ciest (2 pacienti [8 %]) ako najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti.

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov s GPA/MPA liečených rituximabom hlásené závažné vírusové infekcie.

Malignity

V GPA/MPA štúdií 1 bola incidencia malignity u pacientov liečených MabTherou v klinickej štúdií GPA a MPA 2,00 na 100 pacientorokov pri uzavretí štúdie (keď posledný pacient ukončil obdobie sledovania). Na základe štandardizovanej incidence, sa incidencia malignít podobala tej, ktorá bola predtým zaznamenaná u pacientov s vaskulitídou súvisiacou s ANCA.

V klinickom skúšaní u pediatrických pacientov neboli hlásené žiadne malignity počas obdobia následného sledovania trvajúceho až 54 mesiacov.

Kardiovaskulárne nežiaduce reakcie

V GPA/MPA štúdií 1 sa srdcové udalosti vyskytli s mierou približne 273 na 100 pacientorokov (95 % IS 149 - 470) pri 6-mesačnom primárnom koncovom ukazovateli. Miera závažných srdcových udalostí bola 2,1 na 100 pacientorokov (95 % IS 3 - 15). Najčastejšie zaznamenané udalosti boli tachykardia (4 %) a fibrilácia predsiení (3 %) (pozri časť 4.4).

Neurologické udalosti

Boli hlásené prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)/syndrómu reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS) pri autoimunitných stavoch. Znaky a príznaky zahŕňali zrakové poruchy, bolesti hlavy, kŕče a zmenený mentálny stav, so sprievodnou hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu. Z nahlásených prípadov boli rozpoznané rizikové faktory vzniku PRES/RPLS, vrátane pacientovho primárneho ochorenia, hypertenzie, imunosupresívnej liečby a/alebo chemoterapie.

Reaktivácia hepatitídy B

Malý počet prípadov reaktivácie hepatitídy B, niektoré so smrteľnými následkami, sa zaznamenal u pacientov s granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou dostávajúcich MabTheru v postmarketingovom období.

Hypogamaglobulinémia

Hypogamaglobulinémia (IgA, IgG alebo IgM pod dolnou hranicou normálnych hodnôt) sa pozorovala u dospelých a pediatrických pacientov s GPA a MPA liečených MabTherou.

V GPA/MPA štúdií po 6 mesiacoch, 27 %, 58 % a 51 % pacientov v skupine s MabTherou s normálnymi východiskovými hladinami imunoglobulínu malo nízke hladiny IgA, IgG a IgM, v uvedenom poradí, v porovnaní s 25 %, 50 % a 46 % v skupine s cyklofosfamidom. Po rozvoji nízkych hladín IgA, IgG alebo IgM nebol výskyt celkových infekcií a závažných infekcií zvýšený.

V GPA/MPA štúdií 2 neboli počas skúšania pozorované žiadne klinicky významné rozdiely medzi dvoma liečebnými ramenami alebo v poklesoch celkových hladín imunoglobulínu, IgG, IgM alebo IgA.

V klinickom skúšaní u pediatrických pacientov bola počas celkového obdobia štúdie u 3/25 (12 %) pacientov hlásená hypogamaglobulinémia ako nežiaduca udalosť, 18 pacientov (72 %) malo dlhodobo (definované ako hladiny Ig pod dolnou hranicou normálnych hodnôt počas aspoň 4 mesiacov) nízke hladiny IgG (15 pacientov z nich malo tiež dlhodobo nízke hladiny IgM).

Troja pacienti dostali liečbu intravenóznym imunoglobulínom (IV-IG). Na základe obmedzených údajov nie je možné vyvodiť spoľahlivé závery týkajúce sa toho, či dlhodobo nízke hladiny IgG a IgM viedli k zvýšenému riziku závažnej infekcie u týchto pacientov. Následky dlhodobej deplécie B-buniek u pediatrických pacientov nie sú známe.

Neutropénia

V GPA/MPA štúdií 1 sa u 24 % pacientov v skupine s MabTherou (jedna liečebná kúra) a u 23 % pacientov v skupine s cyklofosfamidom vyvinula neutropénia 3. alebo vyššieho stupňa podľa CTC. Neutropénia nebola spojená s pozorovaným nárastom závažných infekcií u pacientov liečených MabTherou.

V GPA/MPA štúdií 2 bola incidencia všetkých stupňov neutropénie 0 % u pacientov liečených MabTherou oproti 5 % u pacientov liečených azatioprínom.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm, niektoré so smrteľným koncom boli hlásené veľmi zriedkavo.

Skúsenosti pri pemphigus vulgaris

Celkový bezpečnostný profil MabThery pri pemphigus vulgaris je založený na údajoch od pacientov z 2 klinických skúšaní a zo sledovania po uvedení lieku na trh.

Súhrn bezpečnostného profilu v PV štúdií 1 (štúdia ML22196) a PV štúdií 2 (štúdia WA29330)

Bezpečnostný profil MabThery v kombinácii s krátkodobým podávaním nízkych dávok glukokortikoidov pri liečbe pacientov s pemphigus vulgaris sa skúmal v randomizovanej, kontrolovanej, multicentrickej, otvorenej štúdií fázy 3 u pacientov s pemfigom, ktorá zahŕňala 38 pacientov s pemphigus vulgaris (PV) randomizovaných do skupiny s MabTherou (PV štúdia 1). Pacienti randomizovaní do skupiny s MabTherou dostali úvodnú 1 000 mg i.v. infúziu v 1. deň štúdie a druhú 1 000 mg i.v. infúziu v 15. deň štúdie. Intravenózna infúzia 500 mg udržiavacej dávky bola podaná v 12. a 18. mesiaci. Pacienti mohli dostať 1 000 mg i.v. infúziu v čase relapsu (pozri časť 5.1).

V PV štúdií 2, ktorá bola randomizovaná, dvojito zaslepená, dvojito maskovaná („double-dummy“), aktívnym komparátorom kontrolovaná, multicentrická štúdia hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť MabThery v porovnaní s mofetilmykofenolátom (MMF) u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým PV vyžadujúcim podávanie perorálnych kortikosteroidov, dostávalo 67 pacientov s PV liečbu MabTherou (úvodná 1 000 mg i.v. infúzia v 1. deň štúdie a druhá 1 000 mg i.v. infúzia v 15. deň štúdie, ktorej podanie sa zopakovalo v 24. a 26. týždni) počas až 52 týždňov (pozri časť 5.1).

Bezpečnostný profil MabThery pri PV bol v súlade s osvedčeným bezpečnostným profilom v ďalších schválených autoimunitných indikáciách.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií pre PV štúdie 1 a 2 alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Nežiaduce reakcie z PV štúdií 1 a 2 s kategóriami frekvencie „časté“ alebo „veľmi časté“ sú uvedené v tabuľke 7. V PV štúdií 1 boli nežiaduce reakcie definované ako nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli s incidenciou $\geq 5\%$ u pacientov s PV liečených MabTherou, s $\geq 2\%$ absolútnym rozdielom v incidencii medzi skupinou liečenou MabTherou a skupinou liečenou štandardnou dávkou prednizónu až do 24. mesiaca. U žiadneho pacienta nebola liečba ukončená kvôli nežiaducim reakciám v PV štúdií 1. V PV štúdií 2 boli nežiaduce reakcie definované ako nežiaduce udalosti vyskytujúce sa u $\geq 5\%$ pacientov v skupine s MabTherou a posúdené ako súvisiace s liečbou.

Nežiaduce reakcie zistené len počas sledovania po uvedení lieku na trh, a pre ktoré nemôže byť frekvencia určená, sú uvedené pod „neznáme“, pozri poznámky na konci tabuľky.

Tabuľka 7 Nežiaduce reakcie u pacientov s pemphigus vulgaris, ktorí boli liečení MabTherou v PV štúdiu 1 (až do 24. mesiaca) a v PV štúdiu 2 (až do 52. týždňa) alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia horných dýchacích ciest	infekcia herpetickým vírusom, pásový opar, opar v oblasti úst, konjunktivitída, nazofaryngitída, orálna kandidóza, infekcia močových ciest	závažné vírusové infekcie ^{1,2} , enterovírusová meningoencefalitída ¹
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		kožný papilóm	
Psychické poruchy	pretrvávajúca depresívna porucha	„veľká depresia“ (t. j. depresívna epizóda alebo recidivujúca depresívna porucha), podráždenosť	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		bolesť v hornej oblasti brucha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia	pruritus, urtikária, porucha kože	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť kostrových svalov, artralgia, bolesť chrbta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, asténia, pyrexia	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	reakcie súvisiace s infúziou ³		

¹ Pozorované počas sledovania po uvedení lieku na trh.
² Pozri tiež časť infekcie nižšie.
³ Reakcie súvisiace s infúziou v PV štúdiu 1 zahŕňali príznaky nahlásené na ďalšej plánovanej návšteve po každej infúzii a nežiaduce reakcie vyskytujúce sa v deň podania infúzie alebo jeden deň po jej podaní. Najčastejšie príznaky/uprednostňované výrazy pre reakcie súvisiace s infúziou v PV štúdiu 1 zahŕňali bolesť hlavy, triašku, vysoký krvný tlak, nauzeu, asténiu a bolesť.

Najčastejšie príznaky/uprednostňované výrazy pre reakcie súvisiace s infúziou v PV štúdiu 2 boli dyspnoe, erytém, hyperhidróza, sčervenanie/návaly horúčavy, hypotenzia/nízky krvný tlak a vyrážka/pruritická vyrážka.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

V PV štúdiu 1 boli reakcie súvisiace s infúziou časté (58 %). Takmer všetky reakcie súvisiace s infúziou boli mierne až stredne závažné. Percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla reakcia súvisiaca s infúziou, bol 29 % (11 pacientov), 40 % (15 pacientov), 13 % (5 pacientov) a 10 % (4 pacienti) po prvej, druhej, tretej a štvrtej infúzii v uvedenom poradí. U žiadneho pacienta nebola liečba predčasne ukončená kvôli reakciám súvisiacich s infúziou. Typ a závažnosť príznakov reakcií súvisiacich s infúziou boli podobné tým, ktoré sa pozorovali u pacientov s RA a s GPA/MPA.

V PV štúdií 2 sa IRR vyskytli hlavne po prvej infúzii a výskyt IRR pri nasledujúcich infúziách klesal: IRR sa vyskytli u 17,9 %, 4,5 %, 3 % a 3 % pacientov po prvej, druhej, tretej a štvrtej infúzii v uvedenom poradí. U 11/15 pacientov, u ktorých sa vyskytla aspoň jedna IRR, išlo o IRR 1. alebo 2. stupňa. U 4/15 pacientov boli hlásené IRR ≥ 3 . stupňa, ktoré viedli k predčasnému ukončeniu liečby MabTherou; u troch zo štyroch pacientov sa vyskytli závažné (život ohrozujúce) IRR. Závažné IRR sa vyskytli po prvej (2 pacienti) alebo druhej (1 pacient) infúzii a odznali po symptomatickej liečbe.

Infekcie

V PV štúdií 1 sa infekcie súvisiace s liečbou vyskytli u 14 pacientov (37 %) v skupine s MabTherou v porovnaní s 15 pacientmi (42 %) v skupine so štandardnou dávkou prednizónu. Najčastejšie infekcie v skupine s MabTherou boli infekcie herpes simplex a zoster, bronchitída, infekcia močových ciest, mykotická infekcia a konjunktivitída. U troch pacientov (8 %) v skupine s MabTherou sa vyskytlo celkovo 5 závažných infekcií (pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*, trombóza infekčného pôvodu, zápal medzistavcovej platničky, infekcia pľúc, stafylokoková sepsa) a u jedného pacienta (3 %) v skupine so štandardnou dávkou prednizónu sa vyskytla závažná infekcia (pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*).

V PV štúdií 2 sa infekcie vyskytli u 42 pacientov (62,7 %) v skupine s MabTherou. Najčastejšie infekcie v skupine s MabTherou boli infekcia horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, orálna kandidóza a infekcia močových ciest. U 6 pacientov (9 %) v skupine s MabTherou sa vyskytli závažné infekcie.

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov s PV liečených rituximabom hlásené závažné vírusové infekcie.

Laboratórne abnormality

V PV štúdií 2 boli v skupine s MabTherou po podaní infúzie veľmi často pozorované prechodné poklesy počtu lymfocytov, zapríčinené znížením populácií T-lymfocytov v periférnej krvi, ako aj prechodný pokles hladiny fosforu. Usúdilo sa, že tieto poklesy boli spôsobené i.v. infúziou metylprednizolónu podanou v rámci premedikácie.

V PV štúdií 2 boli často pozorované nízke hladiny IgG a veľmi často boli pozorované nízke hladiny IgM; nepreukázalo sa však zvýšené riziko závažných infekcií v dôsledku nízkych hladín IgG alebo IgM.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Z klinických skúšaní s ľuďmi sú k dispozícii obmedzené skúsenosti s podávaním dávok vyšších ako je schválená dávka intravenózne formy MabThery. Najvyššia intravenózna dávka MabThery doteraz testovaná u ľudí je 5 000 mg (2 250 mg/m²), ktorá bola testovaná v štúdií s postupným zvyšovaním dávky u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou. neboli identifikované žiadne ďalšie zistenia vzhľadom na bezpečnosť.

U pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu, sa má podávanie infúzie okamžite prerušiť a majú sa starostlivo sledovať.

Po uvedení na trh bolo hlásených päť prípadov predávkovania MabTherou. V troch prípadoch neboli hlásené ako nežiaduca udalosť. Dve nežiaduce udalosti, boli hlásené ako chrípke podobné symptómy pri dávke 1,8 mg rituximabu a smrteľné respiračné zlyhanie pri dávke 2 g rituximabu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FA01

Mechanizmus účinku

Rituximab sa špecificky viaže na transmembránový antigén, CD20, ktorý je neglykozylovaným fosfoproteínom, ktorý sa nachádza na pre-B a zreľých B lymfocytoch. Antigén je vyjadrený na > 95 % všetkých B-bunkových non-Hodgkinových lymfómoch.

CD20 sa nachádza na oboch normálnych a nádorových B-bunkách, ale nie na kmeňových hematopoetických bunkách, pro-B-bunkách, normálnych plazmatických bunkách alebo na bunkách iných normálnych tkanív. Tento antigén sa po väzbe s protilátkou neinternalizuje a neodstraňuje sa z bunkového povrchu. CD20 necirkuluje v plazme ako voľný antigén, a preto nesúťaž o väzbu s protilátkami.

Fab doména rituximabu sa viaže na CD20 antigén na B-lymfocytoch a Fc doména môže spustiť funkcie imúnneho efektora, čo vedie k lýze B-buniek. Možnými mechanizmami cytolyzy je cytotoxicita závislá od komplementu (CDC), ktorá vyplýva z väzby C1q a cytotoxicita závislá od protilátky (ADCC), ktorá je sprostredkovaná jedným alebo viacerými receptormi Fc γ na povrchu granulocytov, makrofágov a NK buniek. Dokázalo sa, že rituximab, ktorý sa viaže na CD20 antigén na B-lymfocytoch, indukuje prostredníctvom apoptózy smrť buniek.

Farmakodynamické účinky

Po podaní prvej dávky MabThery klesol počet periférnych B-buniek pod normálnu hodnotu. U pacientov, ktorí sa liečili pre hematologické malignity, sa obnova B-buniek začala v priebehu 6 mesiacov po liečbe a zvyčajne sa do normálnych hodnôt vrátili v priebehu 12 mesiacov (až do mediánu času zotavenia 23 mesiacov po skončení indukčnej liečby) po ukončení liečby, hoci u niektorých pacientov to môže trvať aj dlhšie. U pacientov s reumatoidnou artritídou sa pozorovala deplécia B-buniek v periférnej krvi bezprostredne po podaní dvoch 1 000 mg infúzií MabThery s odstupom 14 dní. Počet B-buniek v periférnej krvi sa začal zvyšovať od 24. týždňa a repopulácia bola evidentná u väčšiny pacientov v 40. týždni, ak sa MabThera podávala v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom. Malá časť pacientov mala predĺženú depléciu periférnych B-buniek trvajúcu 2 roky a viac po podaní poslednej dávky MabThery. U pacientov s GPA alebo MPA počet B-buniek v periférnej krvi klesol pod < 10 buniek/ μ l po dvoch týždenných infúziách rituximabu 375 mg/m² a u väčšiny pacientov sa do normálnych hodnôt vrátili v priebehu 6 mesiacov. Väčšina pacientov (81 %) preukázala známky návratu hodnôt B-buniek > 10 buniek/ μ l v priebehu 12 mesiacov, stúpajúc na 87 % pacientov v priebehu 18 mesiacov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť a bezpečnosť u non-Hodgkinovho lymfómu a u chronickej lymfocytovej leukémie

Folikulový lymfóm

Monoterapia

Iniciálna liečba, raz týždenne, spolu 4 dávky

V pivotnom skúšaní dostávalo 166 pacientov s B-bunkovým NHL, a to lymfómom s nízkym stupňom malignity alebo folikulovým lymfómom, pre relaps ochorenia alebo rezistenciu na chemoterapiu, 375 mg/m² MabThery v intravenózne infúzii raz týždenne počas štyroch týždňov. Celková miera odpovede (ORR) na liečbu v populácii s úmyslom liečiť (ITT) bola 48 % (IS₉₅ % 41 % - 56 %), pričom miera kompletnej odpovede (CR) bola 6 % a čiastočnej odpovede (PR) 42 %. Premietnutý

medián času do progresie (TTP) u pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, bol 13,0 mesiacov. Podľa analýzy podskupín bola ORR vyššia u pacientov s histologickými podskupinami IWF B, C a D než v podskupine IWF A (58 % oproti 12 %), vyššia u pacientov, u ktorých najväčší priemer najväčšej lézie bol < 5 cm než u pacientov s rozmerom > 7 cm (53 % oproti 38 %) a vyššia u pacientov s chemosenzitívnym relapsom v porovnaní s chemorezistentným relapsom (definovaným ako trvanie odpovede < 3 mesiace) (50 % oproti 22 %). ORR u pacientov predtým liečených autológnou transplantáciou kostnej drene (ABMT) bola 78 % oproti 43 % u pacientov, ktorí sa jej nepodrobili. Odpoveď na MabTheru nebola ovplyvnená (Fisherov exaktný test) vekom, pohlavím, stupňom malignity lymfómu, iniciálnou diagnózou, prítomnosťou alebo neprítomnosťou rozsiahleho ochorenia, normálnou alebo zvýšenou hladinou LDH, ani prítomnosťou extranodálneho ochorenia. Štatisticky významná korelácia sa zaznamenala medzi mierou odpovede a postihnutím kostnej drene. Na liečbu odpovedalo 40 % pacientov s postihnutím kostnej drene a 59 % pacientov bez postihnutia kostnej drene ($p = 0,0186$). Tento nález nebol podporený následnou analýzou logistickej regresie, v ktorej boli nasledovné faktory posudzované ako prognostické faktory: histologický typ, počiatočná pozitivita bcl-2, rezistencia na poslednú chemoterapiu a prítomnosť rozsiahleho ochorenia.

Iniciálna liečba, raz týždenne, spolu 8 dávok

V multicentrickom skúšaní dostávalo 37 pacientov s B-bunkovým NHL, a to lymfómom s nízkym stupňom malignity alebo folikulovým lymfómom, pre relaps ochorenia alebo rezistenciu na chemoterapiu, 375 mg/m² MabThery v intravenózne infúzii raz týždenne, spolu osem dávok. ORR na liečbu bola 57 % (95% interval spoľahlivosti (IS); 41 % - 73 %; CR 14 %, PR 43 %). Premietnutý medián TTP u pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, bol 19,4 mesiaca (rozsah 5,3 až 38,9 mesiaca).

Iniciálna liečba pri rozsiahlom ochorení, raz týždenne, spolu 4 dávky

Na základe údajov získaných z troch skúšaní dostávalo 39 pacientov s rozsiahlym (jedna lézia ≥ 10 cm v priemere) B-bunkovým NHL, a to lymfómom s nízkym stupňom malignity alebo folikulovým lymfómom, pre relaps ochorenia alebo rezistenciu na chemoterapiu, 375 mg/m² MabThery v intravenózne infúzii raz týždenne, spolu štyri dávky. ORR na liečbu bola 36 % (IS₉₅ % 21 % - 51 %; CR 3 %, PR 33 %). Medián TTP u pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, bol 9,6 mesiaca (rozsah 4,5 až 26,8 mesiaca).

Opakovaná liečba, raz týždenne, spolu 4 dávky

V multicentrickom skúšaní 58 pacientov s B-bunkovým NHL, a to lymfómom s nízkym stupňom malignity alebo folikulovým lymfómom, pre relaps ochorenia alebo rezistenciu na chemoterapiu a dosiahli objektívnu klinickú odpoveď na predchádzajúcu liečbu MabTherou, bolo znova liečených s 375 mg/m² MabThery v intravenózne infúzii raz týždenne, spolu štyri dávky. Traja z týchto pacientov dostali ešte pred zaradením do štúdie dva cykly MabThery, a tak v štúdiu dostávali tretí cyklus. Dvaja pacienti boli znova liečení dvakrát v štúdiu. V štúdiu u 60 opakovaných liečení bola ORR 38 % (IS₉₅ % 26 % - 51 %; 10 % CR, 28 % PR). Premietnutý medián TTP u pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, bol 17,8 mesiaca (rozsah 5,4 - 26,6). Porovnanie tohto času s časom dosiahnutým po predchádzajúcej liečbe MabTherou (12,4 mesiaca) je priaznivé.

Iniciálna liečba, v kombinácii s chemoterapiou

V otvorenom randomizovanom skúšaní bol celkový počet 322 doteraz neliečených pacientov s folikulovým lymfómom, ktorí boli randomizovaní buď na prijímanie CVP chemoterapie (cyklofosamid 750 mg/m², vinkristín 1,4 mg/m² až do maxima 2 mg v 1. deň, a prednizolón 40 mg/m²/deň od 1. - 5. dňa) každé 3 týždne počas 8 cyklov, alebo MabThery 375 mg/m² v kombinácii s CVP (R-CVP). MabThera sa podávala v prvý deň každého liečebného cyklu. Liečbu dostávalo spolu 321 pacientov (162 R-CVP, 159 CVP), pričom boli analyzovaní vzhľadom na účinnosť. Medián sledovania pacientov bol 53 mesiacov. Liečba R-CVP viedla k významnému prínosu oproti CVP vzhľadom na primárny výsledok, čas do zlyhania liečby (27 mesiacov oproti 6,6 mesiaca, $p < 0,0001$, log-rank test). Pomer pacientov s nádorovou odpoveďou (CR, CRu, PR) bol výrazne vyšší ($p < 0,0001$, test χ^2) v skupine R-CVP (80,9 %) v porovnaní so skupinou CVP (57,2 %). Liečba s R-CVP v porovnaní s CVP signifikantne predĺžila čas do progresie ochorenia alebo úmrtia, a to na 33,6 mesiaca pri R-CVP oproti 14,7 mesiaca pri CVP ($p < 0,0001$, log-rank test).

Priemerná dĺžka odpovede v skupine R-CVP bola 37,7 mesiaca a v skupine CVP bola 13,5 mesiaca ($p < 0,0001$, log-rank test).

Rozdiel medzi liečebnými skupinami z hľadiska celkovej doby prežitia dokazuje významný klinický rozdiel ($p = 0,029$, log-rank test stratifikovaný podľa centra): počet prežitých v 53. mesiaci bol 80,9 % pacientov v skupine R-CVP v porovnaní so 71,1 % pacientov v skupine CVP.

Výsledky z troch ďalších randomizovaných skúšaní s použitím MabThery v kombinácii s iným režimom chemoterapie ako CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferón- α) tiež ukazujú signifikantné zlepšenie rýchlosti odpovede na liečbu, časovo závislých parametrov, ako aj celkovej doby prežitia. Kľúčové výsledky zo všetkých štyroch štúdií sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8 Súhrn kľúčových výsledkov zo štyroch randomizovaných štúdií fázy III hodnotiacich prínos MabThery a rôznych chemoterapeutických režimov pri folikulovom lymfóme

Štúdia	Liečba, n	Medián FU, mesiace	ORR, %	CR, %	Medián TTF/PFS/EFS, mesiace	Dosiahnuté OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medián TTP: 14,7 33,6 $P < 0,0001$	53 mesiacov 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medián TTF: 2,6 rokov Nebol dosiahnutý $p < 0,001$	18 mesiacov 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Medián PFS: 28,8 Nebol dosiahnutý $p < 0,0001$	48 mesiacov 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Medián EFS: 36 Nebol dosiahnutý $p < 0,0001$	42 mesiacov 84 91 $p = 0,029$

EFS – prežívanie bez udalosti

TTP – čas do progresie ochorenia alebo úmrtia

PFS – prežívanie bez progresie

TTF – čas do zlyhania liečby

OS výskyt – čas prežitia počas trvania analýzy

Udržiavacia liečba

Doteraz neliečený folikulový lymfóm

Na prospektívnom, nezaslepenom, medzinárodnom, multicentrickom skúšaní fázy III sa zúčastnilo 1 193 pacientov s predtým neliečeným pokročilým folikulovým lymfómom, ktorí dostali indukčnú liečbu R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) alebo R-FCM (n = 44), podľa voľby skúšajúceho lekára. Celkovo 1 078 pacientov odpovedalo na indukčnú liečbu, z nich 1 018 bolo randomizovaných na udržiavaciu liečbu MabTherou (n = 505) alebo na pozorovanie (n = 513). Obidve tieto liečebné skupiny boli dobre vyvážené vzhľadom na východiskové charakteristiky a štádium ochorenia. Udržiavacia liečba MabTherou pozostávala z jednorazovej infúzie MabThery v dávke 375 mg/m² plochy tela, ktorá sa podávala každé 2 mesiace až do progresie ochorenia alebo maximálne po obdobie dvoch rokov.

Vopred definovaná primárna analýza bola vykonaná pri mediáne času sledovania 25 mesiacov od randomizácie. Udržiavacia liečba MabTherou viedla ku klinicky relevantnému a štatisticky signifikantnému zlepšeniu v primárnom celi prežívaní bez progresie ochorenia (PFS) hodnotenom skúšajúcim lekárom v porovnaní s pozorovanou skupinou pacientov s predtým neliečeným folikulovým lymfómom (tabuľka 9).

V primárnej analýze sa tiež pozorovalo signifikantné zlepšenie udržiavacej liečby MabTherou v sekundárnych cieľoch prežívania bez udalosti (EFS), času do najbližšej liečby lymfómu (TNLT), času do najbližšej chemoterapie (TNCT) a celkovej miery odpovede (ORR) (tabuľka 9).

Údaje z predĺženého obdobia následného sledovania (follow-up) pacientov v štúdiu (s mediánom následného sledovania 9 rokov) potvrdili dlhodobý prínos udržiavacej liečby MabTherou v zmysle PFS, EFS, TNLT a TNCT (tabuľka 9).

Tabuľka 9 Prehľad výsledkov účinnosti udržiavacej liečby MabTherou v porovnaní s výsledkami pozorovania z primárnej, protokolom stanovenej analýzy a s výsledkami následného sledovania (follow-up) s mediánom trvania 9 rokov (finálna analýza)

	Primárna analýza (medián FU: 25 mesiacov)		Finálna analýza (medián FU: 9 rokov)	
	Pozorovanie n=513	MabThera n=505	Pozorovanie n=513	MabThera n=505
Primárna účinnosť				
Prežívanie bez progresie ochorenia (medián)	NR	NR	4,06 roka	10,49 roka
Log-rank p hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Štatistická miera rizika (Hazard Ratio) (95 % IS)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
Zníženie rizika	50 %		39 %	
Sekundárna účinnosť				
Celkové prežívanie (medián)	NR	NR	NR	NR
Log-rank p hodnota	0,7246		0,7948	
Štatistická miera rizika (Hazard Ratio) (95 % IS)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
Zníženie rizika	11 %		-6 %	
Prežívanie bez udalosti (medián)	38 mesiacov	NR	4,04 roka	9,25 roka
Log-rank p hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Štatistická miera rizika (Hazard Ratio) (95 % IS)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
Zníženie rizika	46 %		36 %	
TNLT (medián)	NR	NR	6,11 roka	NR
Log-rank p hodnota	0,0003		< 0,0001	
Štatistická miera rizika (Hazard Ratio) (95 % IS)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
Zníženie rizika	39 %		34 %	
TNCT (medián)	NR	NR	9,32 roka	NR
Log-rank p hodnota	0,0011		0,0004	
Štatistická miera rizika (Hazard Ratio) (95 % IS)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
Zníženie rizika	40 %		39 %	
Celková miera odpovede* p hodnota podľa chi-kvadrátového testu	55 %	74 %	61 %	79 %
Pravdepodobnosť výskytu (95 % IS)	< 0,0001		< 0,0001	
	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Miera úplnej odpovede (CR/CRu) * p hodnota podľa chi-kvadrátového testu	48 %	67 %	53 %	72 %
Pravdepodobnosť výskytu (95 % IS)	< 0,0001		< 0,0001	
	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* na konci udržiavacieho obdobia/obdobia pozorovania; výsledky finálnej analýzy založené na mediáne následného sledovania v trvaní 73 mesiacov.

FU: (follow-up) následné sledovanie; NR: (not reached) nedosiahnuté v čase uzávierky zberu klinických údajov, TNCT: čas do najbližšej chemoterapie; TNLT: čas do najbližšej liečby lymfómu

Udržiavacia liečba MabTherou bola konzistentne prínosná vo všetkých skúmaných podskupinách: pohlavie (muž, žena), vek (< 60 rokov, ≥ 60 rokov), FLIPI skóre (≤ 1, 2 alebo ≥ 3), indukčná liečba (R-CHOP, R-CVP alebo R-FCM) a bez ohľadu na kvalitu odpovede na indukčnú liečbu (CR, CRu alebo PR). Prieskumné analýzy ukázali menej významný prínos udržiavacej liečby u starších pacientov (> 70 rokov) avšak u malej skupiny.

Relapsujúci/refraktérny folikulový lymfóm

V prospektívnom, otvorenom, medzinárodnom, multicentrickom skúšaní fázy III boli 465 pacienti s relapsujúcim/refraktérnym folikulovým lymfómom v prvej fáze randomizovaní na indukčnú liečbu buď CHOP (cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizolón; n = 231), alebo na MabTheru a CHOP (R-CHOP, n = 234). Obe liečebné skupiny boli dobre vyvážené vzhľadom na charakteristiky ochorenia vo východiskovom bode a stav ochorenia. Celkovo 334 pacienti, ktorí dosiahli úplnú alebo čiastočnú remisiu po indukčnej liečbe, boli v druhej fáze randomizovaní na udržiavaciu liečbu MabTherou (n = 167), alebo na pozorovanie (n = 167). Udržiavacia liečba MabTherou pozostávala z jednorazovej infúzie MabThery v dávke 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podávala každé 3 mesiace až do progresie ochorenia alebo maximálne po obdobie dvoch rokov.

Konečná analýza účinnosti zahŕňala všetkých pacientov randomizovaných do oboch častí štúdie. Po priemernom čase sledovania v dĺžke 31 mesiacov pre pacientov randomizovaných do indukčnej fázy, R-CHOP významne zlepšila výsledok pacientov s relapsujúcim/refraktérnym folikulovým lymfómom v porovnaní s CHOP (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10 Indukčná fáza: prehľad výsledkov účinnosti pre CHOP oproti R-CHOP (priemerný čas sledovania v dĺžke 31 mesiacov)

	CHOP	R-CHOP	p-hodnota	Zníženie rizika ¹⁾
Primárna účinnosť				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	Na
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	Na
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	Na

¹⁾ Odhady sa vypočítali podľa pomerov šanci

²⁾ Posledná odpoveď nádoru na liečbu zhodnotená skúšajúcim. "Primárnym" štatistickým testom pre "odpoveď" bol test trendu CR oproti PR oproti chýbajúcej odpovedi (p < 0,0001)

Skratky: na: nie je k dispozícii; ORR: celková miera odpovede; CR: úplná odpoveď; PR: čiastočná odpoveď

U pacientov, ktorí boli randomizovaní do udržiavacej fázy skúšania, bol priemerný čas sledovania 28 mesiacov od randomizácie do udržiavacej liečby. Udržiavacia liečba MabTherou viedla ku klinicky relevantnému a štatisticky významnému zlepšeniu v primárnom koncovom bode, PFS (čas od randomizácie udržiavacej liečby do relapsu, progresie ochorenia alebo úmrtia), v porovnaní so samotným pozorovaním (p < 0,0001, log-rank test). Priemerné PFS bolo 42,2 mesiaca v skupine s udržiavacou liečbou MabTherou v porovnaní so 14,3 mesiaca v skupine s pozorovaním. Riziko výskytu progresívneho ochorenia alebo úmrtia sa pri vyhodnotení Coxovou regresnou analýzou znížilo o 61 % pri udržiavacej liečbe MabTherou v porovnaní s pozorovaním (95 % IS; 45 % - 72 %). Odhadovaná miera chýbajúcej progresie podľa Kaplan-Meiera v 12. mesiaci bola 78 % v skupine s udržiavacou liečbou MabTherou oproti 57 % v skupine s pozorovaním. Analýza celkového prežívania potvrdila významný prínos udržiavacej liečby MabTherou oproti pozorovaniu (p = 0,0039, log-rank test). Udržiavacia liečba MabTherou znížila riziko úmrtia o 56 % (95 % IS; 22 % - 75 %).

Tabuľka 11 Udržiavacia fáza: prehľad výsledkov účinnosti MabThery oproti pozorovaniu (priemerný čas sledovania v dĺžke 28 mesiacov)

Parameter účinnosti	Kaplan-Meierov odhad priemerného času do udalosti (mesiace)			Zníženie rizika
	Pozorovanie (N = 167)	MabThera (N = 167)	Log-Rank p hodnota	
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Celkové prežívanie	NR	NR	0,0039	56 %
Čas do nasadenia novej lymfómovej liečby	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Prežívanie bez ochorenia ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Analýza podskupiny 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: nedosiahnuté; ^a: týka sa len pacientov, ktorí dosiahli CR

Prínos udržiavacej liečby MabTherou bol potvrdený vo všetkých analyzovaných podskupinách, bez ohľadu na režim indukčnej liečby (CHOP alebo R-CHOP) alebo na kvalitu odpovede na indukčnú liečbu (CR alebo PR) (tabuľka 11). Udržiavacia liečba MabTherou významne predĺžila priemerné PFS u pacientov, ktorí odpovedali na indukčnú liečbu CHOP (priemerné PFS 37,5 mesiaca oproti 11,6 mesiaca, $p < 0,0001$), ako aj u tých, ktorí odpovedali na indukciu R-CHOP (priemerné PFS 51,9 mesiaca oproti 22,1 mesiaca, $p = 0,0071$). Aj keď boli podskupiny malé, udržiavacia liečba MabTherou poskytla významný prínos v zmysle celkového prežívania u pacientov, ktorí odpovedali na CHOP, aj u pacientov, ktorí odpovedali na R-CHOP, aj keď na potvrdenie tohto zistenia je potrebné dlhšie sledovanie.

Difúzny non-Hodgkinov lymfóm veľkých B-buniek u dospelých

V randomizovanom, otvorenom skúšaní dostávalo 399 predtým neliečených starších pacientov (vek 60 až 80 rokov) s difúznym NHL veľkých B-buniek štandardnú CHOP chemoterapiu (cyklofosamid 750 mg/m², doxorubicín 50 mg/m², vinkristín 1,4 mg/m² až do maxima 2 mg v 1. deň a prednizolón 40 mg/m²/deň počas 1. - 5. dňa) každé 3 týždne počas 8 cyklov, alebo MabTheru 375 mg/m² a CHOP (R-CHOP). MabThera sa podávala v prvý deň liečebného cyklu.

Konečná analýza účinnosti zahŕňala všetkých randomizovaných pacientov (197 CHOP, 202 R-CHOP) a priemerná doba sledovania bola približne 31 mesiacov. Tieto dve liečebné skupiny boli dobre vyvážené vzhľadom na charakteristiky ochorenia vo východiskovom bode a stav ochorenia. Konečná analýza potvrdila, že liečba R-CHOP bola spojená s klinicky významným a štatisticky významným zlepšením, čo sa týka doby prežívania bez udalostí (primárny parameter účinnosti; za udalosti sa považovalo úmrtie, relaps alebo progresia lymfómu alebo nasadenie novej antilymfómovej liečby) ($p = 0,0001$). Kaplan-Meierove odhady priemernej doby prežívania bez udalostí boli 35 mesiacov v skupine R-CHOP v porovnaní s 13 mesiacmi v skupine CHOP, čo predstavuje zníženie rizika o

41 %. Po 24 mesiacoch odhady celkového prežívania tvorili 68,2 % v skupine R-CHOP v porovnaní s 57,4 % v skupine CHOP. Následná analýza doby celkového prežívania pri priemernej dobe sledovania 60 mesiacov potvrdila úžitok liečby R-CHOP v porovnaní s CHOP ($p = 0,0071$), čo predstavuje zníženie rizika o 32 %.

Analýza všetkých sekundárnych parametrov (miera odpovede, prežívanie bez progresie, prežívanie bez ochorenia, dĺžka odpovede) potvrdila liečebný účinok R-CHOP v porovnaní s CHOP. Miera úplnej odpovede po 8 cykloch bola 76,2 % v skupine R-CHOP a 62,4 % v skupine CHOP ($p = 0,0028$). Riziko progresie ochorenia sa znížilo o 46 % a riziko relapsu o 51 %. Vo všetkých podskupinách pacientov (pohlavie, vek, IPI upravené podľa veku, stupeň podľa Ann Arbor, ECOG, β -2-mikroglobulín, LDH, albumín, B-symptómy, rozsiahle ochorenie, extranodálne miesta, účasť kostnej drene) miera rizika pre prežívanie bez udalostí a pre celkové prežívanie (R-CHOP v porovnaní s CHOP) bola nižšia ako 0,83 pre R-CHOP a 0,95 pre CHOP. Liečba R-CHOP bola spojená so zlepšením výsledkov pre vysokorizikových i nízkorizikových pacientov podľa IPI upraveného vzhľadom na vek.

Klinické laboratórne nálezy

Zo 67 pacientov, ktorí boli vyšetrení na prítomnosť ľudských protilátok proti myším proteínom (HAMA), ani jeden nevykazoval odpoveď na liečbu. Z 356 pacientov, ktorí boli vyšetrení na prítomnosť protilátok proti liečivu (ADA), bolo 1,1 % (4 pacienti) pozitívnych.

Chronická lymfocytová leukémia

V dvoch otvorených, randomizovaných skúšaní bolo celkovo 817 predtým neliečených pacientov a 552 pacientov s relapsujúcou/refraktérnou CLL náhodne randomizovaných pre liečbu FC chemoterapiou (fludarabín 25 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m², deň 1 - 3) podávanou každé 4 týždne počas 6 cyklov, alebo pre liečbu MabTherou v kombinácii s FC (R-FC). MabThera bola podávaná v dávke 375 mg/m² v prvý deň prvého cyklu pred chemoterapiou a v dávke 500 mg/m² v 1. deň každého nasledujúceho liečebného cyklu. Zo štúdie s relapsujúcou/refraktérnou CLL boli vylúčení pacienti, ktorí boli predtým liečení monoklonálnymi protilátkami alebo ktorí nereagovali (definované ako nedosiahnutie aspoň čiastočnej remisie po dobu 6 mesiacov) na liečbu fludarabínom alebo akýmkoľvek nukleozidovým analógom. Účinnosť sa analyzovala u celkovo 810 pacientov (403 R-FC, 407 FC) v štúdiu prvej línie (tabuľka 12a a tabuľka 12b) a u 552 pacientov (276 R-FC, 276 FC) v štúdiu s relapsujúcou/refraktérnou CLL (tabuľka 13).

V štúdiu prvej línie, po mediáne času sledovania 48,1 mesiaca bol medián prežívania bez progresie ochorenia 55 mesiacov v skupine liečenej R-FC a 33 mesiacov v skupine liečenej FC ($p < 0,0001$, long-rank test). V analýze celkového prežívania pretrvával signifikantný prínos v skupine liečenej R-FC v porovnaní so skupinou liečenou FC chemoterapiou samotnou ($p = 0,0319$, long-rank test) (tabuľka 12a). Prínos s ohľadom na PFS bol zhodne pozorovaný u väčšiny podskupín pacientov analyzovaných podľa počiatočného rizika ochorenia (t.j. Binet štádium A-C) (tabuľka 12b).

Tabuľka 12a Prvá línia liečby chronickej lymfocytovej leukémie
Prehľad výsledkov účinnosti pri liečbe MabTherou plus FC oproti liečbe FC -
medián sledovania 48,1 mesiaca

Parameter účinnosti	Kaplan-Meierov odhad priemerného času do udalosti (mesiace)			Zníženie rizika
	FC (n = 409)	R-FC (n = 408)	Log-Rank p hodnota	
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Celkové prežívanie	NR	NR	0,0319	27 %
Prežívanie bez udalosti	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Miera odpovede (CR, nPR, alebo PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
Miera CR	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Trvanie odpovede*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Prežívanie bez ochorenia (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Čas do začatia novej liečby	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Miera odpovede a miera CR analyzované použitím chí-kvadrát testu. NR : nedosiahnuté ; n.a. neaplikovateľné

*: týka sa len pacientov, ktorí dosiahli CR, nPR, PR;

**: týka sa len pacientov, ktorí dosiahli CR

Tabuľka 12b Prvá línia liečby chronickej lymfocytovej leukémie
Štatistické miery rizika prežívania bez progresie ochorenia podľa Binet štádia
(ITT) – medián času prežívania 48,1 mesiaca

Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)	Počet pacientov		Štatistická miera rizika (Hazard Ratio) (95 % IS)	p-hodnota (Wald test, neadjustovaný)
	FC	R-FC		
Binet štádium A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet štádium B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Binet štádium C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

IS: Interval spoľahlivosti

V štúdií s relapsujúcou/refraktérnou CLL bol medián prežívania bez progresie ochorenia (primárny cieľ štúdie) 30,6 mesiaca v skupine R-FC a 20,6 mesiaca v skupine FC (p = 0,0002, long-rank test). Prospešnosť s ohľadom na PFS bola pozorovaná takmer u všetkých podskupín pacientov analyzovaných podľa počiatového rizika ochorenia. Mierne ale nesignifikantné zlepšenie celkového prežívania bolo hlásené v skupine R-FC v porovnaní s FC.

Tabuľka 13 Liečba relapsujúcej/refraktérnej chronickej lymfocytovej leukémie – prehľad výsledkov účinnosti pre MabTheru plus FC vs. FC samostatne (medián sledovania 25,3 mesiaca)

Parameter účinnosti	Kaplan-Meierov odhad priemerného času do udalosti (mesiace)			Zníženie rizika
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	Log-Rank p hodnota	
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Celkové prežívanie	51,9	NR	0,2874	17%
Prežívanie bez udalosti	19,3	28,7	0,0002	36 %
Miera odpovede (CR, nPR, alebo PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Miera CR	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Trvanie odpovede *	27,6	39,6	0,0252	31 %
Prežívanie bez ochorenia (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Čas do začatia novej liečby	34,2	NR	0,0024	35 %

Miera odpovede a miera CR boli analyzované použitím Chi-kvadrát testu.

*: týka sa len pacientov, ktorí dosiahli CR, nPR, PR;

NR: nedosiahnuté;

n.a.: neaplikovateľné

**:: týka sa len pacientov, ktorí dosiahli CR ;

Výsledky z ďalších podporných štúdií, v ktorých sa použila MabThera v kombinácii s inými režimami chemoterapie (vrátane CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustínu a kladribínu) na liečbu doteraz neliečených a/alebo pacientov s relapsujúcou/refraktérnou CLL tiež preukázali vysokú celkovú mieru odpovede s prínosom na PFS, i keď s mierne zvýšenou toxicitou (hlavne myelotoxicitou). Tieto štúdie potvrdzujú možnosť použitia MabThery spolu s akoukoľvek chemoterapiou.

Údaje od približne 180 pacientov predliečených MabTherou dokázali klinický prínos (vrátane CR) a podporujú opakovanú liečbu MabTherou.

Pediatrická populácia

Multicentrická, otvorená, randomizovaná štúdia skúmajúca chemoterapiu podľa protokolu Lymphome Malin B (LMB) chemoterapia (kortikosteroidy, vinkristín, cyklofosamid, vysokodávkovaný metotrexát, cytarabín, doxorubicín, etopozid a intratekálna liečba trojkombináciou liekov [metotrexát/cytarabín/kortikosteroid]) podávanú samostatne, alebo v kombinácii s MabTherou sa uskutočnila u pediatrických pacientov s predtým neliečeným CD20 pozitívnym DLBCL/BL/BAL/BLL v pokročilom štádiu. Pokročilé štádium je definované ako štádium III so zvýšenou hladinou LDH („B-high“), [LDH > dvojnásobok hornej hranice pracoviskom stanoveného referenčného rozpätia pre dospelých (> 2-násobok ULN)] alebo akékoľvek štádium IV alebo B-AL. Pacienti boli randomizovaní na podanie LMB chemoterapie, alebo šiestich i.v. infúzií MabThery v dávke 375 mg/m² BSA v kombinácii s LMB chemoterapiou (dve infúzie počas každého z dvoch cyklov indukčnej liečby a jedna infúzia počas každého z dvoch cyklov konsolidačnej liečby) podľa schémy protokolu LMB. Celkovo 328 randomizovaných pacientov bolo zahrnutých do analýz účinnosti, z ktorých jeden pacient mladší ako 3 roky dostal MabTheru v kombinácii s LMB chemoterapiou.

Dve liečebné skupiny, s LMB (LMB chemoterapia) a s R-LMB (LMB chemoterapia s MabTherou), boli dobre vyvážené vzhľadom na východiskové charakteristiky. Medián veku pacientov bol 7 rokov v liečebnej skupine s LMB a 8 rokov v liečebnej skupine s R-LMB. Približne polovica pacientov bola v skupine B (50,6 % v liečebnej skupine s LMB a 49,4 % v liečebnej skupine s R-LMB), v skupine C1 bolo 39,6 % pacientov v oboch liečebných skupinách a v skupine C3 bolo 9,8 % pacientov v liečebnej skupine s LMB a 11,0 % pacientov v liečebnej skupine s R-LMB. Na základe určenia klinického štádia ochorenia („stagingu“) podľa Murphyovej mala väčšina pacientov buď BL štádia III (45,7 % v liečebnej skupine s LMB a 43,3 % v liečebnej skupine s R-LMB), alebo B-AL bez postihnutia CNS (21,3 % v liečebnej skupine s LMB a 24,4 % v liečebnej skupine s R-LMB). Menej ako polovica pacientov (45,1 % v oboch liečebných skupinách) mala postihnutie kostnej drene a väčšina pacientov (72,6 % v liečebnej skupine s LMB a 73,2 % v liečebnej skupine s R-LMB) nemala postihnutie CNS. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo EFS [prežívanie bez udalosti (event-free survival)], pričom udalosť bola definovaná ako výskyt progresívneho ochorenia, recidívy, druhej malignity, úmrtia z akejkoľvek príčiny alebo neprítomnosť odpovede na liečbu preukázaná zistením životaschopných buniek v reziduálnom nádorovom tkanive po druhom cykle CYVE, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti boli OS [celkové prežívanie (overall survival)] a CR [kompletná remisia (complete remission)].

Vo vopred špecifikovanej predbežnej analýze vykonanej pri mediáne sledovania trvajúcom približne 1 rok sa pozorovalo klinicky významné zlepšenie primárneho cieľového ukazovateľa EFS, pričom odhad miery 1-ročného EFS bol 94,2 % (95 % IS: 88,5 % - 97,2 %) v liečebnej skupine s R-LMB v porovnaní s 81,5 % (95 % IS: 73,0 % - 87,8 %) v liečebnej skupine s LMB a upravený pomer rizík (hazard ratio, HR) na základe Coxovho modelu bol 0,33 (95 % IS: 0,14 - 0,79). Po odporúčaní IDMC [nezávislá komisia pre monitorovanie údajov (independent data monitoring committee)] založenom na tomto výsledku bola randomizácia zastavená a pacienti v liečebnej skupine s LMB mohli prejsť na liečbu MabTherou.

Primárne analýzy účinnosti boli vykonané u 328 randomizovaných pacientov pri mediáne sledovania 3,1 roka. Výsledky sú uvedené v tabuľke 14.

Tabuľka 14: Prehľad výsledkov primárnej analýzy účinnosti (ITT populácia)

Analýza	LMB (N = 164)	R-LMB (N = 164)
EFS	28 udalostí	10 udalostí
	p-hodnota 0,0006 na základe jednostranného log-rank testu	
	upravený HR 0,32 na základe Coxovho modelu (90 % IS: 0,17; 0,58)	
Miera 3-ročného EFS	82,3 % (95 % IS: 75,7 %; 87,5 %)	93,9 % (95 % IS: 89,1 %; 96,7 %)
OS	20 úmrtí	8 úmrtí
	p-hodnota 0,0061 na základe jednostranného log-rank testu	
	upravený HR 0,36 na základe Coxovho modelu (95 % IS: 0,16; 0,81)	
Miera 3-ročného OS	87,3 % (95 % IS: 81,2 %; 91,6 %)	95,1 % (95 % IS: 90,5 %; 97,5 %)
Miera CR	93,6 % (95 % IS: 88,2 %; 97,0 %)	94,0 % (95 % IS: 88,8 %; 97,2 %)

Primárna analýza účinnosti preukázala prínos pridania MabThery k LMB chemoterapii v porovnaní so samotnou LMB chemoterapiou z hľadiska EFS, pričom HR pre EFS bol 0,32 (90 % IS: 0,17 - 0,58) na základe Coxovej regresnej analýzy upravenej vzhľadom na národnostnú skupinu, histológiu a terapeutickú skupinu. Zatiaľ čo medzi týmito dvoma liečenými skupinami neboli pozorované žiadne väčšie rozdiely v počte pacientov, ktorí dosiahli CR, prínos pridania MabThery k LMB chemoterapii sa preukázal aj v sekundárnom cieľovom ukazovateli OS, pričom HR pre OS bol 0,36 (95 % IS: 0,16 - 0,81).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s MabTherou vo všetkých podskupinách pediatickej populácie s folikulovým lymfómom a s chronickou lymfocytovou leukémiou a v pediatickej populácii vo veku od narodenia do < 6 mesiacov s CD20 pozitívnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek. Informácie o použití pediatickej populácii, pozri časť 4.2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri reumatoidnej artritíde

Účinnosť a bezpečnosť MabThery na zmiernenie symptómov a známk reumatoidnej artritídy u pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na liečbu inhibítormi TNF, sa preukázala v pivotnom randomizovanom, kontrolovanom, dvojito-zaslepenom, multicentrickom skúšaní (skúšanie č. 1).

V skúšaní č. 1 sa hodnotilo 517 pacientov, u ktorých nedošlo k primeranej odpovedi alebo netolerovali liečbu jedným alebo viacerými inhibítormi TNF. Pacienti vhodní na zaradenie do štúdie mali aktívnu reumatoidnú artritídu diagnostikovanú podľa kritérií American College of Rheumatology (ACR). MabThera sa podávala ako dve i. v. infúzie v intervale 15 dní. Pacienti dostali 2 x 1 000 mg intravenózne infúzie MabThery alebo placebo v kombinácii s MTX. Všetci pacienti súbežne dostali perorálnu dávku 60 mg prednizónu na 2. - 7. deň a 30 mg na 8. - 14. deň po prvej infúzii. Primárny cieľ bol podiel pacientov, ktorí dosiahli ACR20 odpoveď v 24. týždni. Pacienti sa po 24. týždni sledovali ďalej na dosiahnutie dlhodobých cieľov vrátane rádiografických výsledkov v 56. a 104. týždni. Počas tohto obdobia dostalo MabTheru 81 % pacientov z pôvodnej skupiny s placebom v období medzi 24. až 56. týždňom, podľa protokolu otvorenej predĺženej štúdie.

Skúšania s MabTherou so včasnou artritídou (pacienti bez predchádzajúcej liečby metotrexátom a pacienti s nedostatočnou odpoveďou na metotrexát, ale zatiaľ neliečení inhibítormi TNF-alfa) dosiahli primárne ciele. MabThera nie je určená pre týchto pacientov, pretože bezpečnostné údaje pri dlhodobej liečbe MabTherou nie sú dostatočné, hlavne pokiaľ ide o vznik malignít a PML.

Hodnotenie aktivity ochorenia

MabThera v kombinácii s metotrexátom signifikantne zvýšila počet pacientov, ktorí dosiahli aspoň 20 % zlepšenie v ACR skóre v porovnaní s pacientmi, ktorí sa liečili len metotrexátom (Tabuľka 15). V rámci všetkých vývojových štúdií bol liečebný prínos podobný u pacientov bez ohľadu na vek, pohlavie, plochu povrchu tela, rasu, množstvo predošlých liečení alebo stav ochorenia.

Klinicky a štatisticky významné zlepšenie sa tiež preukázalo vo všetkých jednotlivých zložkách ACR odpovede (počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, celkové zhodnotenie pacientom a lekárom, index nespôsobilosti (HAQ), hodnotenie bolesti a C-reaktívnych proteínov (mg/dl).

Tabuľka 15 Klinické porovnanie odpovedí z časového hľadiska primárneho cieľa v skúšaní č. 1 (ITT populácia)

	Hodnotenie†	Placebo+MTX	MabThera +MTX (2 x 1 000 mg)
Skúšanie č. 1		n 201	n = 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	odpoveď EULAR (dobrá/mierna)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	priemerná zmena v DAS	-0,34	-1,83***

† Hodnotenie v 24. týždni

Signifikantný rozdiel oproti placebo + MTX v primárnom časovom bode:; *** $p \leq 0,0001$

Pacienti liečení MabTherou v kombinácii s metotrexátom mali signifikantne väčšiu redukciu skóre aktivity ochorenia (DAS28 - disease activity score) než pacienti liečení samostatným metotrexátom (tabuľka 15). Podobne vo všetkých štúdiách dobrá až primeraná odpoveď podľa kritérií Európskej ligy proti reumatizmu (EULAR) sa dosiahla u signifikantne väčšieho počtu pacientov, ktorí sa liečili MabTherou a metotrexátom v porovnaní s pacientmi, ktorí sa liečili samotným metotrexátom (tabuľka 15).

Rádiografická odpoveď

Štruktúrne poškodenie kĺbov bolo hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (mTSS) a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny.

V skúšaní č. 1 u pacientov s nedostatočnou odpoveďou alebo intoleranciou jedného alebo viacerých TNF inhibítorov, ktorí dostávali MabTheru v kombinácii s metotrexátom, sa zistila významne menšia rádiografická progresia v 56. týždni ako u pacientov pôvodne liečených samotným metotrexátom. Z pacientov, ktorí pôvodne dostávali samotný metotrexát, dostalo MabTheru 81 % pacientov buď ako pomocnú liečbu v období medzi 16. - 24. týždňom, alebo v predĺženom skúšaní pred 56. týždňom. Vyšší podiel pacientov, ktorí pôvodne dostávali liečbu MabTherou/MTX, tiež nemal progresiu erózie po 56 týždňoch (tabuľka 16).

Tabuľka 16 Rádiografické výsledky po 1 roku v skúšaní č. 1 (populácia mITT)

	Placebo+MTX	MabThera +MTX 2 × 1 000 mg
Skúšanie č. 1	(n = 184)	(n = 273)
priemerná zmena oproti hodnote pri základe:		
modifikované Sharpovo skóre	2,30	1,01*
skóre erózie	1,32	0,60*
skóre zúženia kĺbovej štrbiny	0,98	0,41**
podiel pacientov bez rádiologickej zmeny	46 %	53 %, NS
podiel pacientov bez zmeny erózie	52 %	60 %, NS

150 pacientov, ktorým bola pôvodne randomizáciou pridelená liečba placebom + MTX v skúšaní č. 1, absolvovalo najmenej jeden liečebný cyklus RTX + MTX v priebehu jedného roka

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

Pozorovala sa aj inhibícia miery progresie poškodenia kĺbov z dlhodobého hľadiska. Rádiografická analýza po 2 rokoch v skúšaní č. 1 potvrdila významne zníženú progresiu štruktúrneho poškodenia kĺbov u pacientov, ktorí boli liečení MabTherou v kombinácii s metotrexátom v porovnaní so samotným metotrexátom, ako aj významne vyšší podiel pacientov bez progresie poškodenia kĺbov počas obdobia 2 rokov.

Hodnotenie fyzických funkcií a kvality života

Signifikantné zníženie indexu nespôsobilosti (HAQ-DI) a skóre únavy (FACIT-F) boli zistené u pacientov, ktorí sa liečili MabTherou v porovnaní s pacientmi, ktorí sa liečili samotným metotrexátom. Podiel pacientov liečených MabTherou, ktorí vykazovali minimálny klinicky významný rozdiel (MCIC) v HAQ-DI (definovaný ako pokles individuálneho celkového skóre o > 0,22) bol taktiež vyšší než u pacientov liečených samostatným metotrexátom (tabuľka 17).

Signifikantné zlepšenie zdravia vo vzťahu ku kvalite života sa taktiež potvrdilo signifikantným zlepšením skóre fyzického zdravia (PHS) aj duševného zdravia (MHS) SF-36. Okrem toho sa u významne vyššieho podielu pacientov dosiahlo MCIDs pri týchto skóre (tabuľka 17).

Tabuľka 17 Hodnotenie fyzických funkcií a kvality života v 24. týždni v skúšaní č. 1

Hodnotenie†	Placebo+MTX	MabThera +MTX (2 x 1 000 mg)
	n = 201	n = 298
priemerná zmena HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20 %	51 %
priemerná zmena FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
priemerná zmena SF-36 PHS	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13 %	48 %***
priemerná zmena SF-36 MHS	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20 %	38 %*

† Hodnotenie v 24. týždni Signifikantný rozdiel oproti placebo v primárnom časovom bode: *p < 0,05, **p < 0,001, ***p ≤ 0,0001

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

Účinnosť u pacientov so séropozitivitou na autoprotílátky RF a/alebo anti-CCP

Pacienti so séropozitivitou na reumatoidný faktor (RF) a/alebo anticyklický citrulínový peptid (anti-CCP), ktorí boli liečení MabTherou v kombinácii s metotrexátom, vykazovali zvýšenú odpoveď v porovnaní s pacientmi s negativitou na obe protílátky.

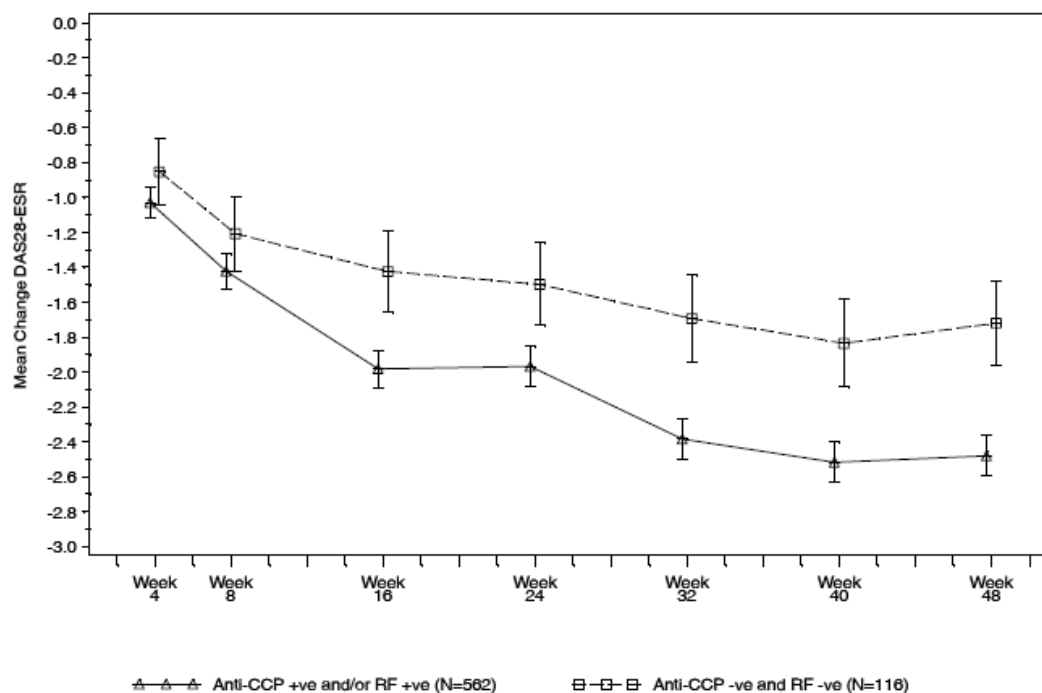
Hodnotenie účinnosti u pacientov liečených MabTherou sa analyzovalo na základe stavu autoprotílátok pred začatím liečby. V 24. týždni u pacientov so séropozitivitou na RF a/alebo anti-CCP na začiatku skúšania bola významne zvýšená pravdepodobnosť dosiahnutia odpovede ACR20 a 50 v porovnaní so séronegatívnymi pacientmi ($p = 0,0312$ a $p = 0,0096$) (tabuľka 18). Tieto nálezy sa zopakovali v 48. týždni, kde séropozitívnosť na autoprotílátky takisto významne zvýšila pravdepodobnosť dosiahnuť ACR70. V 48. týždni séropozitívni pacienti mali 2- až 3-krát väčšiu pravdepodobnosť dosiahnuť odpoveď ACR v porovnaní so séronegatívnymi pacientmi. Séropozitívni pacienti mali taktiež významne výraznejší pokles DAS28-ESR v porovnaní so séronegatívnymi pacientmi (obrázok 1).

Tabuľka 18 Súhrn hodnotenia účinnosti na základe stavu autoprotílátok pred začiatkom skúšania

	24. týždeň		48. týždeň	
	séropozitívnosť (n = 514)	séronegativita (n = 106)	séropozitívnosť (n = 506)	séronegativita (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
odpoveď EULAR (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
priemerná zmena DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Hladina významnosti bola definovaná ako * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

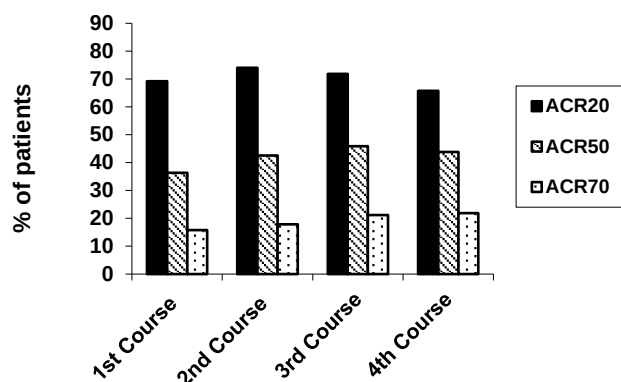
Obrázok 1: Zmena DAS28-ESR od pôvodnej hodnoty podľa stavu autoprotílátok na začiatku skúšania



Dlhodobá účinnosť pri opakovaných liečebných cykloch

Liečba MabTherou v kombinácii s metotrexátom počas opakovaných liečebných cyklov viedla k trvalému zlepšovaniu klinických známk a príznakov RA, ako ukazujú odpovede ACR, DAS28-ESR a EULAR, čo bolo zreteľné vo všetkých skúmaných populáciách pacientov (obrázok 2). Pozorovalo sa trvalé zlepšovanie fyzických funkcií, ako ukazuje skóre HAQ-DI, a tiež rastúci podiel pacientov, ktorí dosiahli MCID v HAQ-DI.

Obrázok 2: Odpovede ACR pri 4 liečebných cykloch (24 týždňov po každom cykle (u jedného pacienta, v rámci jednej návštevy) u pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na liečbu inhibítormi TNF (n = 146)



Klinické laboratórne nálezy

Z celkového počtu 3 095 pacientov s reumatoidnou artritídou malo 392 (12,7 %) v klinických štúdiách po liečbe MabTherou pozitívitu ADA. Výskyt ADA u väčšiny pacientov nesúvisel s klinickým zhoršením alebo zvýšeným rizikom reakcií na nasledujúce infúzie. Prítomnosť ADA môže súvisieť so zhoršením reakcií na infúziu alebo alergických reakcií po druhej infúzii ďalších cyklov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s MabTherou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s autoimunitnou artritídou. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri granulomatóze s polyangiitídou (GPA) a mikroskopickej polyangiitíde (MPA)

Liečba na indukciu remisie u dospelých

V GPA/MPA štúdií 1 bolo celkovo 197 pacientov vo veku 15 rokov alebo starších so závažnou aktívnou GPA (75 %) a MPA (24 %) zahrnutých a liečených v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, multicentrickom skúšaní non-inferiority s aktívnym komparátorom.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie buď perorálneho cyklofosfamidu denne (2 mg/kg/deň) počas 3 - 6 mesiacov, alebo MabThery (375 mg/m²) raz týždenne počas 4 týždňov. Všetci pacienti v skupine s cyklofosfamidom dostávali udržiavaciu liečbu azatioprínom v priebehu sledovania. Pacienti v oboch skupinách dostávali 1 000 mg pulzného intravenózneho (i.v.) metylprednizolónu (alebo ekvivalentnú dávku iného glukokortikoidu) na deň počas 1 až 3 dní, po ktorom nasledoval perorálny prednizón (1 mg/kg/deň, nepresahujúci 80 mg/deň). Postupné znižovanie prednizónu sa má dokončiť do 6 mesiacov od začiatku skúmanej liečby.

Primárne hodnotený výsledok bol dosiahnutie kompletnej remisie po 6 mesiacoch definovanej ako Birminghamovo skóre aktivity vaskulitídy pre Wegenerovu granulomatózu (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis - BVAS/WG) 0 a bez glukokortikoidovej liečby.

Vopred špecifikovaná hranica non-inferiority pre rozdiel v liečbe bola 20 %. Skúšanie preukázalo non-inferioritu MabThery k cyklofosfamidu pre úplnú remisiu (complete remission - CR) po 6 mesiacoch (tabuľka 19).

Účinnosť sa pozorovala u pacientov s novodiagnostikovaným ochorením aj u pacientov s recidivujúcim ochorením (tabuľka 20).

Tabuľka 19 Percento dospelých pacientov, ktorí dosiahli kompletnú remisiu po 6 mesiacoch (populácia so zámerom liečiť*)

	MabThera (n = 99)	Cyklofosamid (n = 98)	Rozdiel liečby (MabThera- cyklofosamid)
Miera	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1% ^b IS (-3,2 %, 24,3 %) ^a
– IS = interval spoľahlivosti. – * Pričítanie najhoršieho prípadu ^a Non-inferiorita sa preukázala, pretože dolná hranica (- 3,2 %) bola vyššia ako vopred stanovená hranica non-inferiority (- 20 %). ^b Interval spoľahlivosti 95,1 % vyjadruje dodatočné 0,001 alfa, ktoré sa podieľa na predbežnej analýze účinnosti.			

Tabuľka 20 Kompletná remisia po 6 mesiacoch podľa stavu ochorenia

	MabThera	Cyklofosamid	Rozdiel (IS 95 %)
Všetci pacienti	n=99	n=98	
Novodiagnostikovaní	n=48	n=48	
Recidivujúci	n=51	n=50	
Kompletná remisia			
Všetci pacienti	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2, 24,3)
Novodiagnostikovaní	60,4 %	64,6 %	-4,2 % (-23,6, 15,3)
Recidivujúci	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8, 43,6)

Pričítanie najhoršieho prípadu je u pacientov s chýbajúcimi údajmi

Úplná remisia po 12 a 18 mesiacoch

V skupine s MabTherou dosiahlo 48 % pacientov CR po 12 mesiacoch a 39 % pacientov dosiahlo CR po 18 mesiacoch. U pacientov liečených cyklofosfamidom (nasledovaným azatioprínom na udržanie úplnej remisie) 39 % pacientov dosiahlo CR po 12 mesiacoch a 33 % pacientov dosiahlo CR po 18 mesiacoch. Od 12. mesiaca do 18. mesiaca sa pozorovalo 8 relapsov v skupine s MabTherou v porovnaní so štyrmi v skupine s cyklofosfamidom.

Laboratórne vyšetrenia

Celkovo 23/99 (23 %) pacientov liečených MabTherou zo skúšania na indukciu remisie malo pozitívne výsledky ADA do 18 mesiacov. Žiaden z 99 pacientov liečených MabTherou nemal pri

skrínungu pozitivitu ADA. Neexistoval žiadny zjavný trend alebo negatívny vplyv prítomnosti ADA na bezpečnosť alebo účinnosť v skúšaní na indukciu remisie.

Liečba na udržanie remisie u dospelých

Celkovo 117 pacientov (88 pacientov s GPA, 24 pacientov s MPA a 5 pacientov s renálne ohrozenou vaskulitídou súvisiacou s ANCA) pri remisii ochorenia bolo randomizovaných na liečbu azatioprínom (59 pacientov) alebo MabTherou (58 pacientov) v prospektívnej, multicentrickej, kontrolovanej otvorenej štúdii. Zahrnutí pacienti boli vo veku 21 až 75 rokov a mali novodiagnostikované alebo relapsujúce ochorenie v úplnej remisii po kombinovanej liečbe glukokortikoidmi a pulzami cyklofosfamidu. Väčšina pacientov bola ANCA-pozitívna pri diagnóze alebo počas priebehu ich ochorenia; mali histologicky potvrdenú nekrotizujúcu vaskulitídu malých ciev s klinickým fenotypom GPA alebo MPA alebo renálne ohrozenú vaskulitídu spojenú s ANCA; alebo obe.

Remisiu indukujúca liečba zahŕňala IV prednizón, podávaný podľa uváženia investigátora, predchádzaný u niektorých pacientov pulzami metylprednizolónu a pulzami cyklofosfamidu až do dosiahnutia remisie po 4 až 6 mesiacoch. V tom čase a maximálne 1 mesiac po poslednom pulze cyklofosfamidu boli pacienti randomizované pridelení na liečbu buď MabTherou (dve 500 mg i.v. infúzie oddelené dvoma týždňami (1. a 15. deň) nasledované 500 mg i.v. každých 6 mesiacov po dobu 18 mesiacov), alebo azatioprínom (podávaný perorálne v dávke 2 mg/kg/denne počas 12 mesiacov, potom 1,5 mg/kg/denne počas 6 mesiacov a nakoniec 1 mg/kg/denne počas 4 mesiacov (ukončenie liečby po týchto 22 mesiacoch)). Liečba prednizónom bola znižovaná a potom ponechaná na nízkej dávke (približne 5 mg denne) po dobu najmenej 18 mesiacov po randomizácii. Znižovanie dávky prednizónu a rozhodnutie zastaviť liečbu prednizónom po 18. mesiaci boli ponechané na uvážení investigátora.

Všetci pacienti boli sledovaní až do 28. mesiaca (10 alebo 6 mesiacov po poslednej infúzii MabThery alebo dávke azatioprínu, v uvedenom poradí). Pre všetkých pacientov s CD4 + počtom T-lymfocytov menším ako 250 na kubický milimeter bola nevyhnutná profylaxia pneumónie *Pneumocystis jirovecii*.

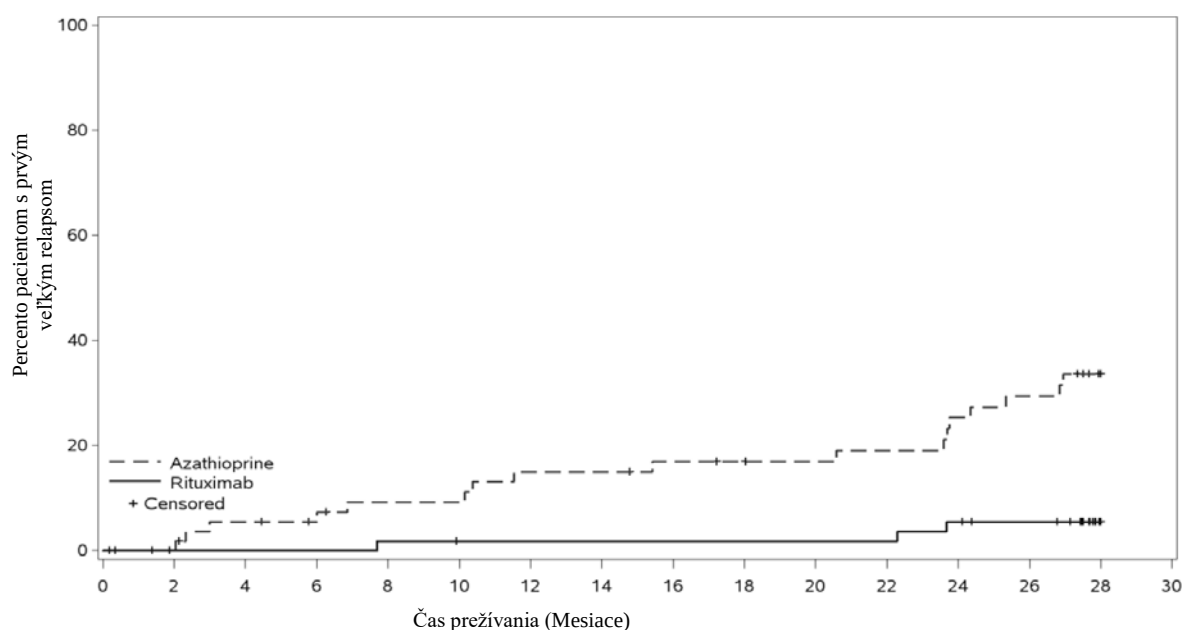
Primárnym sledovaným ukazovateľom bola miera veľkého relapsu v mesiaci 28.

Výsledky

V 28. mesiaci sa vyskytol veľký relaps (definovaný opätovným objavením klinických a/alebo laboratórnych prejavov aktivity vaskulitídy ([BVAS]> 0), ktorý mohol viesť k zlyhaniu alebo poškodeniu orgánu alebo mohol byť život ohrozujúci) u 3 pacientov (5 %) v skupine s MabTherou a u 17 pacientov (29 %) v skupine s azatioprínom ($p = 0,0007$). Malé relapsy (nie život ohrozujúce a nezahŕňajúce veľké poškodenie orgánov) sa vyskytli u siedmich pacientov v skupine s MabTherou (12 %) a ôsmich pacientov v skupine s azatioprínom (14 %).

Krivky kumulatívnej miery incidencie ukázali, že čas do prvého väčšieho relapsu bol dlhší u pacientov s MabTherou začínajúc od 2. mesiaca a bol zachovaný až do mesiaca 28 (obrázok 3).

Obrázok 3 Kumulatívna incidencia počas prvého veľkého relapsu



Počet jedincov s veľkým relapsom															
Azatioprin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Počet jedincov s veľkým relapsom															
Azatioprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Poznámka: Pacienti boli cenzurovaní v 28. mesiaci, ak nemali žiadnu udalosť.

Laboratórne hodnotenia

Celkovo sa u 6/34 (18%) pacientov liečených MabTherou z klinického skúšania udržiavacej liečby vyvinuli ADA. Neexistoval žiadny zjavný trend alebo negatívny vplyv prítomnosti ADA na bezpečnosť alebo účinnosť v klinickom skúšaní udržiavacej liečby.

Pediatriká populácia

Štúdia WA25615 (PePRS) bola multicentrická, otvorená, nekontrolovaná štúdia s jednou liečebnou skupinou uskutočnená u 25 pediatrických pacientov (vo veku ≥ 2 až < 18 rokov) so závažnou aktívnou GPA alebo MPA. Medián veku pacientov v štúdii bol: 14 rokov (rozmedzie: 6 - 17 rokov) a väčšina pacientov (20/25 [80 %]) bola ženského pohlavia. Na začiatku štúdie malo celkovo 19 pacientov (76 %) GPA a 6 pacientov (24 %) malo MPA. Osemnásť pacientov (72 %) malo pri zaradení do štúdie novodiagnostikované ochorenie (13 pacientov s GPA a 5 pacientov s MPA) a 7 pacientov malo recidivujúce ochorenie (6 pacientov s GPA a 1 pacient s MPA).

Dizajn štúdie pozostával z úvodnej 6-mesačnej fázy indukcie remisie s následným sledovaním (follow-up) trvajúcim od minimálne 18 mesiacov až do maximálne 54 mesiacov (4,5 roka) celkovo. Pred prvou i.v. infúziou MabThery sa pacientom intravenózne podával metylprednizolón počas minimálne 3 dní (v dávke 30 mg/kg/deň, pričom sa neprekročil 1 g/deň). Ak to klinický stav vyžadoval, bolo možné i.v. podávanie metylprednizolónu počas ďalších (najviac troch) dní. V rámci režimu indukcie remisie sa podávala MabThera v dávke 375 mg/m² BSA raz týždenne počas 4 týždňov, a to v 1., 8., 15. a 22. deň štúdie, v kombinácii s perorálne podávaným prednizolónom alebo prednizónom v dávke 1 mg/kg/deň (maximálne 60 mg/deň), ktorá bola postupne znížená na minimálne 0,2 mg/kg/deň (maximálne 10 mg/deň) do 6. mesiaca. Po fáze indukcie remisie mohli pacienti, podľa uváženia skúšajúceho lekára, dostávať následné infúzie MabThery v 6. mesiaci alebo po 6. mesiaci na udržanie remisie z hľadiska PVAS a kontrolu aktivity ochorenia (vrátane progresie ochorenia alebo vzplanutia ochorenia).

Všetci 25 pacienti dostali všetky štyri i.v. infúzie podané v týždňových intervaloch počas 6-mesačnej fázy indukcie remisie. Celkovo 24 z 25 pacientov absolvovalo minimálne 18-mesačnú fázu následného sledovania.

Cieľmi tejto štúdie bolo zhodnotiť bezpečnosť, farmakokinetické (FK) parametre a účinnosť MabThery u pediatrických pacientov s GPA a MPA (vo veku ≥ 2 až < 18 rokov). Ciele štúdie týkajúce sa účinnosti boli exploračné a principiálne hodnotené pomocou skóre aktivity vaskulitídy detského veku (Pediatric Vasculitis Activity Score, PVAS) (tabuľka 21).

Kumulatívna dávka glukokortikoidu (i.v. a perorálna) do 6. mesiaca:

U 24 z 25 pacientov (96 %) v štúdiu WA25615 sa dosiahlo postupné zníženie dávky glukokortikoidu na 0,2 mg/kg/deň (alebo na ≤ 10 mg/deň, podľa toho, čo bolo nižšie) v alebo do 6. mesiaca podľa protokolu definovanej schémy postupného znižovania dávky perorálneho steroidu.

Zníženie v mediáne celkovej perorálne podávanej dávky glukokortikoidu sa pozorovalo od 1. týždňa (medián = dávka ekvivalentná so 45 mg prednizónu [IQR: 35 - 60]) do 6. mesiaca (medián = 7,5 mg [IQR: 4 - 10]) a zostalo zachované aj v 12. mesiaci (medián = 5 mg [IQR: 2 - 10]) a v 18. mesiaci (medián = 5 mg [IQR: 1 - 5]).

Liečba vo fáze následného sledovania

Počas celkového obdobia štúdie dostali pacienti 4 až 28 infúzií MabThery (počas až 4,5 roka [53,8 mesiaca]). Pacienti dostávali MabTheru v dávke 375 mg/m² raz týždenne počas 4 týždňov približne každých 6 mesiacov, podľa uváženia skúšajúceho lekára. Celkovo 17 z 25 pacientov (68 %) dostalo dodatočnú liečbu rituximabom v 6. mesiaci alebo ju dostávalo po 6. mesiaci až do spoločného dátumu skončenia štúdie (Common Close Out), 14 z týchto 17 pacientov dostávalo dodatočnú liečbu rituximabom medzi 6. mesiacom a 18. mesiacom.

Tabuľka 21: Štúdia WA25615 (PePRS) – Remisia z hľadiska PVAS dosiahnutá do 1., 2., 4., 6., 12. a 18. mesiaca

Študijná návšteva	Počet pacientov s odpoveďou na liečbu v zmysle remisie z hľadiska PVAS* (výskyt odpovede na liečbu [%])	95 % IS ^a
	n=25	
1 mesiac	0	0,0 %, 13,7 %
2 mesiace	1 (4,0 %)	0,1 %, 20,4 %
4 mesiace	5 (20,0 %)	6,8 %, 40,7 %
6 mesiacov	13 (52,0 %)	31,3 %, 72,2 %
12 mesiacov	18 (72,0 %)	50,6 %, 87,9 %
18 mesiacov	18 (72,0 %)	50,6 %, 87,9 %
*PVAS 0 a dosiahnutie postupného zníženia dávky glukokortikoidu na 0,2 mg/kg/deň (alebo 10 mg/deň, podľa toho, čo je nižšie), v čase hodnotenia. ^avýsledky účinnosti sú exploračné a pre tieto cieľové ukazovatele sa nevykonalo žiadne formálne štatistické testovanie Liečba MabTherou (375 mg/m² x 4 infúzie) až do 6. mesiaca bola rovnaká pre všetkých pacientov. Následná liečba po 6. mesiaci bola na uvážení investigátora.		

Laboratórne hodnotenia

U celkovo 4/25 pacientov (16 %) sa vytvorili ADA počas celkového obdobia štúdie. Obmedzené údaje ukazujú, že sa nepozoroval žiadny trend v nežiaducich reakciách hlásených u pacientov s pozitívnymi ADA.

Nezistil sa žiadny zjavný trend alebo negatívny vplyv prítomnosti ADA na bezpečnosť alebo účinnosť v klinických skúšaníach u pediatrických pacientov s GPA a MPA.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s MabTherou v pediatrickej populácii vo veku < 2 roky so závažnou aktívnou GPA alebo MPA. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri pemphigus vulgaris

PV štúdia 1 (štúdia ML22196)

Účinnosť a bezpečnosť MabThery v kombinácii s krátkodobou liečbou nízkou dávkou glukokortikoidu (prednizónu) sa hodnotili u novodiagnostikovaných pacientov so stredne ťažkým až ťažkým pemfigom (74 pacientov s pemphigus vulgaris [PV] a 16 pacientov s pemphigus foliaceus [PF]) v randomizovanej, otvorenej, kontrolovanej, multicentrickej štúdii. Pacienti boli vo veku 19 až 79 rokov a nedostali žiadnu predchádzajúcu liečbu pemfigu. V populácii s PV malo 5 (13 %) pacientov v skupine s MabTherou a 3 (8 %) pacienti v skupine so štandardnou dávkou prednizónu stredne ťažké ochorenie a 33 (87 %) pacientov v skupine s MabTherou a 33 (92 %) pacientov v skupine so štandardnou dávkou prednizónu malo ťažké ochorenie podľa závažnosti ochorenia definovanej kritériami podľa Harmanovej.

Pacienti boli stratifikovaní podľa závažnosti ochorenia (stredne ťažké alebo ťažké) pri zaradení do štúdie a randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie buď MabThery a nízkej dávky prednizónu, alebo štandardnej dávky prednizónu. Pacienti randomizovaní do skupiny s MabTherou dostali úvodnú intravenóznú infúziu 1 000 mg MabThery v 1. deň štúdie v kombinácii s perorálne podávaným prednizónom v dávke 0,5 mg/kg/deň, ktorá bola postupne znižovaná počas 3 mesiacov, ak mali stredne ťažké ochorenie, alebo v kombinácii s perorálne podávaným prednizónom v dávke 1 mg/kg/deň, ktorá bola postupne znižovaná počas 6 mesiacov, ak mali ťažké ochorenie, a druhú 1 000 mg intravenóznú infúziu na 15. deň štúdie. Infúzie 500 mg udržiavacej dávky MabThery boli podané v 12. a 18. mesiaci. Pacienti randomizovaní do skupiny so štandardnou dávkou prednizónu dostávali perorálne podávaný prednizón v úvodnej dávke 1 mg/kg/deň, ktorá bola postupne znižovaná počas 12 mesiacov, ak mali stredne ťažké ochorenie, alebo perorálne podávaný prednizón v úvodnej dávke 1,5 mg/kg/deň, ktorá bola postupne znižovaná počas 18 mesiacov, ak mali ťažké ochorenie. Pacienti v skupine s MabTherou, u ktorých došlo k relapsu, mohli dostať ďalšiu infúziu 1 000 mg MabThery v kombinácii s opätovným nasadením prednizónu alebo zvýšením jeho dávky. Infúzia udržiavacej dávky alebo infúzia pri relapse bola podaná najskôr 16 týždňov po predchádzajúcej infúzii.

Primárnym cieľom štúdie bola kompletná remisia (úplná epitelializácia a absencia nových a/alebo chronických lézií) v 24. mesiaci bez používania liečby prednizónom počas dvoch alebo viacerých mesiacov (CROff [„complete remission off corticosteroid therapy“; kompletná remisia bez kortikosteroidovej liečby] počas ≥ 2 mesiacov).

Výsledky PV štúdie 1

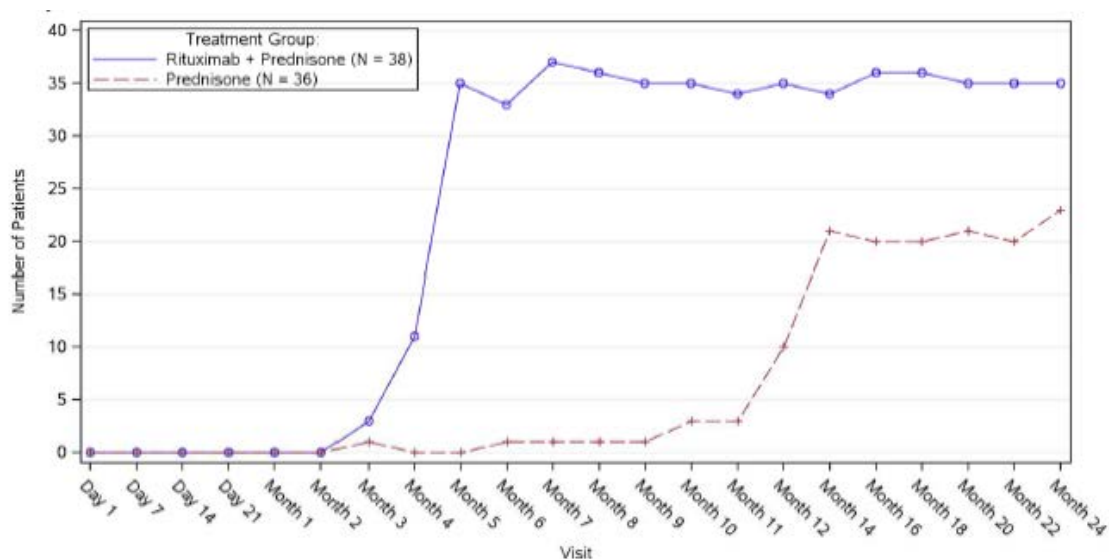
Štúdia preukázala štatisticky významné výsledky pri MabTher a nízkej dávke prednizónu v porovnaní so štandardnou dávkou prednizónu v zmysle dosiahnutia CROff ≥ 2 mesiace v 24. mesiaci u pacientov s PV (pozri tabuľku 22).

Tabuľka 22 Percento pacientov s PV, ktorí dosiahli kompletnú remisiu bez kortikosteroidovej liečby počas dvoch alebo viacerých mesiacov v 24. mesiaci (populácia všetkých randomizovaných pacientov s PV [Intent-to-Treat Population - PV])

	Rituximab + prednizón n=38	Prednizón n=36	p-hodnota ^a	95 % IS ^b
Počet pacientov s odpoveďou na liečbu (výskyt odpovede na liečbu [%])	34 (89,5 %)	10 (27,8 %)	< 0,0001	61,7 % (38,4; 76,5)
^a p-hodnota pochádza z Fisherovho exaktného testu s úpravou na mid-p-hodnotu				
^b 95 % interval spoľahlivosti je upravený interval podľa Newcombe				

Počet pacientov užívajúcich rituximab s nízkou dávkou prednizónu, bez prednizónovej liečby alebo na minimálnej terapii (dávka prednizónu 10 mg alebo menej denne) v porovnaní s pacientmi so štandardnými dávkami prednizónu počas 24-mesačnej liečby vykazuje steroidy-šetriaci účinok MabThery (Obrázok 4).

Obrázok 4: Počet pacientov, ktorí boli v priebehu času bez alebo na minimálnej liečbe kortikosteroidmi (≤ 10 mg/deň)



Post-hoc retrospektívne laboratórne hodnotenia

Celkovo bolo 19/34 (56 %) pacientov s PV liečených MabTherou testovaných pozitívne na ADA v 18 mesiacoch. Klinický význam tvorby ADA u pacientov s PV liečených MabTherou je nejasný.

PV štúdia 2 (štúdia WA29330)

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, dvojito maskovanej („double-dummy“), aktívny komparátorom kontrolovanej, multicentrickej štúdii sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť MabThery v porovnaní s mofetilmykofenolátom (MMF) u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým PV, ktorí pri vstupe do štúdie dostávali perorálne prednizón v dávke 60 – 120 mg/deň alebo jeho ekvivalent (1,0 - 1,5 mg/kg/deň) a dávka im bola znížená na 60 alebo 80 mg/deň v 1. deň. Pacienti mali potvrdenú diagnózu PV v priebehu predchádzajúcich 24 mesiacov a preukázaný stredne ťažký až ťažký stav ochorenia (definované ako celkový index aktivity pemfigu, celkové skóre aktivity podľa PDAI ≥ 15).

Stotridsaťpäť pacientov bolo randomizovaných na liečbu MabTherou v dávke 1 000 mg podanej v 1. deň, 15. deň, 24. týždeň a 26. týždeň, alebo MMF podávaným perorálne v dávke 2 g/deň počas 52 týždňov v kombinácii s perorálne podávaným prednizónom v dávke 60 alebo 80 mg s cieľom postupného zníženia dávky prednizónu na 0 mg/deň do 24. týždňa.

Primárnym cieľom účinnosti tejto štúdie bolo zhodnotiť v 52. týždni účinnosť MabThery v porovnaní s MMF v zmysle dosiahnutia pretrvávajúcej kompletnej remisie definovanej ako dosiahnutie vyhojenia lézií bez vzniku nových aktívnych lézií (t. j. skóre aktivity podľa PDAI rovné 0) v období, keď bola dávka prednizónu alebo jeho ekvivalentu 0 mg/deň, a udržanie tejto odpovede na liečbu počas aspoň 16 po sebe nasledujúcich týždňov, počas 52-týždňového obdobia liečby.

Výsledky PV štúdie 2

Štúdia preukázala superioritu MabThery oproti MMF v kombinácii s postupne znižovanými dávkami perorálnych kortikosteroidov v dosiahnutí kompletnej remisie bez kortikosteroidovej liečby (CRoff) trvajúcej ≥ 16 týždňov v 52. týždni u pacientov s PV (tabuľka 23). Väčšina pacientov v mITT populácii (74 %) mala novodiagnostikované ochorenie a 26 % pacientov malo chronické ochorenie (dĺžka trvania ochorenia ≥ 6 mesiacov a dostali predchádzajúcu liečbu PV).

Tabuľka 23 Percento pacientov s PV, ktorí dosiahli pretrvávajúcu kompletnú remisiu bez kortikosteroidovej liečby trvajúcu 16 týždňov alebo dlhšie v 52. týždni (modifikovaná populácia všetkých randomizovaných pacientov [Modified Intent-to-Treat Population])

	MabThera (n = 62)	MMF (n = 63)	Rozdiel (95 % IS)	p-hodnota
Počet pacientov s odpoveďou na liečbu (miera odpovede na liečbu [%])	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %, 45,15 %)	< 0,0001
Počet novodiagnostikovaných pacientov	19 (39,6 %)	4 (9,1 %)		
Počet pacientov s chronickým ochorením	6 (42,9 %)	2 (10,5 %)		
MMF = mofetilmykofenolát. IS = interval spoľahlivosti. Pacienti s novodiagnostikovaným ochorením = trvanie ochorenia < 6 mesiacov alebo bez predchádzajúcej liečby PV Pacienti s chronickým ochorením = trvanie ochorenia ≥ 6 mesiacov a dostali predchádzajúcu liečbu PV Na výpočet p-hodnoty sa použil Cochranov-Mantelov-Haenszelov test.				

Analýza všetkých sekundárnych parametrov (zahŕňajúcich kumulatívnu dávku perorálneho kortikosteroidu, celkový počet vzplanutí ochorenia a zmenu v kvalite života súvisiacej so zdravím hodnotenej pomocou Dermatologického indexu kvality života [Dermatology Life Quality Index]) potvrdila superioritu MabThery v porovnaní s MMF. Testovanie sekundárnych cieľových parametrov bolo testovaných z dôvodu multiplicity.

Expozícia glukokortikoidu

Kumulatívna dávka perorálneho kortikosteroidu bola významne nižšia u pacientov liečených MabTherou. Medián (min., max.) kumulatívnej dávky prednizónu v 52. týždni bol 2 775 mg (450, 22 180) v skupine s MabTherou v porovnaní so 4 005 mg (900, 19 920) v skupine s MMF ($p = 0,0005$).

Vzplanutie ochorenia

Celkový počet vzplanutí ochorenia bol významne nižší u pacientov liečených MabTherou v porovnaní s pacientmi liečenými MMF (6 vs. 44, $p < 0,0001$) a menej pacientov liečených MabTherou malo aspoň jedno vzplanutie ochorenia (8,1 % vs. 41,3 %).

Laboratórne hodnotenia

Do 52. týždňa bolo celkovo 20/63 (31,7 %) pacientov s PV, ktorí boli liečení MabTherou, testovaných pozitívne na ADA (tvorba ADA bola u 19 pacientov vyvolaná liečbou a u 1 pacienta bola zvýšená liečbou). V PV štúdií 2 sa nezistil žiadny zjavný negatívny vplyv prítomnosti ADA na bezpečnosť alebo účinnosť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Non-Hodgkinov lymfóm u dospelých

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u 298 pacientov s NHL, ktorí dostali jednorazovú infúziu alebo opakované infúzie MabThery v monoterapii alebo v kombinácii s CHOP terapiou (podané dávky MabThery v rozsahu od 100 do 500 mg/m²), boli typické populačné odhady hodnôt nešpecifického klírensu (CL₁), špecifického klírensu (CL₂), na ktorom sa pravdepodobne podieľali B-bunky alebo tumorózna záťaž, a distribučného objemu v centrálnom kompartmente (V₁) nasledovné: 0,14 l/deň (CL₁), 0,59 l/deň (CL₂) a 2,7 l (V₁). Odhadovaný priemerný terminálny eliminačný polčas MabThery bol 22 dní (rozsah 6,1 až 52 dní). Východiskový počet CD19-pozitívnych buniek a veľkosť merateľných tumoróznych lézií sa sčasti podieľali na variabilite hodnoty CL₂ MabThery v údajoch získaných od 161 pacientov, ktorí dostávali 375 mg/m² formou intravenózneho infúzie raz týždenne, spolu 4 dávky. Pacienti s vyšším počtom CD19-pozitívnych buniek alebo väčšími tumoróznymi léziami mali vyššiu hodnotu CL₂. Interindividuálna variabilita hodnoty CL₂ však z veľkej časti zostala aj po korekcii počtu CD19-pozitívnych buniek a veľkosti tumoróznych lézií. Hodnota V₁ sa menila v závislosti od plochy povrchu tela (body surface area, BSA) a CHOP terapie. Táto variabilita hodnoty V₁ (27,1 % v dôsledku BSA a 19,0 % v dôsledku CHOP terapie), na ktorej sa podieľali rozsah BSA (1,53 až 2,32 m²) a súbežná CHOP terapia, bola relatívne nízka. Vek, pohlavie, rasa a výkonnostný stav definovaný podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) nemali žiadny vplyv na farmakokinetiku MabThery. Táto analýza poukazuje na to, že úprava dávky MabThery pri akomkoľvek z testovaných kovariátov pravdepodobne nebude viesť k významnému zníženiu variability jeho farmakokinetiky.

MabThera, ktorá sa podávala formou intravenózneho infúzie raz týždenne v dávke 375 mg/m², spolu 4 dávky, 203 pacientom s NHL predtým neliečených MabTherou, viedol k priemernej hodnote C_{max} po štvrtej infúzii 486 µg/ml (rozsah 77,5 až 996,6 µg/ml). Rituximab bol zistiteľný v sére pacientov ešte po 3 - 6 mesiacoch po ukončení poslednej terapie.

Po podaní MabThery v dávke 375 mg/m² formou intravenózneho infúzie raz týždenne, spolu 8 dávok, 37 pacientom s NHL, sa priemerná hodnota C_{max} zvyšovala s každou následnou infúziou a bola v priemernom rozsahu od 243 µg/ml (rozsah 16 - 582 µg/ml) po prvej infúzii do 550 µg/ml (rozsah 171 - 1177 µg/ml) po ôsmej infúzii.

Farmakokinetický profil MabThery podávanej formou 6 infúzií v dávke 375 mg/m² v kombinácii so 6 cyklami CHOP chemoterapie bol podobný ako farmakokinetický profil pozorovaný pri podávaní samostatnej MabThery.

DLBCL/BL/BAL/BLL u pediatrických pacientov

V klinickom skúšaní skúmajúcom liečbu DLBCL/BL/BAL/BLL u pediatrických pacientov bola farmakokinetika (FK) skúmaná v podskupine 35 pacientov vo veku 3 rokov a starších. FK bola porovnateľná medzi dvomi vekovými skupinami (≥ 3 až < 12 rokov vs ≥ 12 až < 18 rokov). Po dvoch infúziách MabThery v dávke 375 mg/m² podaných v každom z dvoch cyklov indukčnej liečby (1. a 2. cyklus), po ktorých nasledovala jedna i.v. infúzia MabThery v dávke 375 mg/m² podaná v každom cykle konsolidačnej liečby (3. a 4. cyklus), bola maximálna koncentrácia najvyššia

po štvrtej infúzii (2. cyklus), pričom geometrický priemer maximálnych koncentrácií bol 347 µg/ml, potom sa pozoroval nižší geometrický priemer maximálnych koncentrácií (4. cyklus: 247 µg/ml). Pri tejto dávkovacej schéme sa udržali minimálne („trough“) hladiny [geometrický priemer: 41,8 µg/ml (pred dávkou podanou v 2. cykle; po 1 cykle), 67,7 µg/ml (pred dávkou podanou v 3. cykle, po 2 cykloch) a 58,5 µg/ml (pred dávkou podanou v 4. cykle, po 3 cykloch)]. Medián hodnôt eliminačného polčasu u pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších bol 26 dní.

FK charakteristiky MabThery u pediatrických pacientov s DLBCL/BL/BAL/BLL boli podobné FK charakteristikám pozorovaným u dospelých pacientov s NHL.

Vo vekovej skupine ≥ 6 mesiacov až < 3 roky nie sú k dispozícii údaje o FK, avšak populačný FK predpoklad potvrdzuje porovnateľnú systémovú expozíciu (AUC , C_{trough}) v tejto vekovej skupine v porovnaní s ≥ 3 -ročnými (tabuľka 24). Menšia východisková veľkosť nádoru je spojená s vyššou expozíciou v dôsledku nižšieho na čase závislého klírensu, avšak systémové expozície ovplyvnené rôznymi veľkosťami nádoru zostávajú v rozsahu expozície, ktorá bola účinná a mala prijateľný bezpečnostný profil.

Tabuľka 24: Predpokladané FK parametre podľa dávkovacieho režimu Rituximabu u pediatrických pacientov s DLBCL/BL/BAL/BLL

Veková skupina	≥ 6 mesiacov až < 3 roky	≥ 3 až < 12 rokov	≥ 12 až < 18 rokov
C_{trough} (µg/ml)	47,5 (0,01 - 179)	51,4 (0,00 - 182)	44,1 (0,00 - 149)
AUC_{1-4} cykly (µg*deň/ml)	13 501 (278 - 31 070)	11 609 (135 - 31 157)	11 467 (110 - 27 066)

Výsledky sú uvedené ako medián (min - max); C_{trough} je pred podaním dávky cyklu 4.

Chronická lymfocytová leukémia

MabThera bola u pacientov s CLL podávaná ako intravenózna infúzia, v dávke 375 mg/m² počas prvého cyklu a so zvýšenou dávkou na 500 mg/m² počas ďalších 5 cyklov v kombinácii s fludarabínom a cyklofosfamidom. Priemerné C_{max} (N = 5) bolo 408 µg/ml (rozsah 97 - 764 µg/ml po piatej 500 mg/m² infúzii a priemerný konečný polčas rozpadu bol 32 dní (rozsah 14 - 62 dní).

Reumatoidná artritída

Po podaní dvoch intravenózných infúzií MabThery v dávke 1 000 mg s odstupom dvoch týždňov bol priemerný terminálny polčas 20,8 dní (rozsah, 8,58 až 35,9 dní), priemerný systémový klírens bol 0,23 l/deň (rozsah, 0,091 až 0,67 l/deň) a priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave bol 4,6 l (rozsah, 1,7 až 7,51 l). Populačná farmakokinetická analýza rovnakých údajov poskytla podobné priemerné hodnoty pre systémový klírens 0,26 l/deň a pre polčas 20,4 dní. Populačná farmakokinetická analýza preukázala, že plocha povrchu tela a pohlavie sú najsignifikantnejšie faktory na vysvetlenie interindividuálnej variability farmakokinetických parametrov. Po prepočítaní na plochu povrchu tela mali muži väčší distribučný objem a a rýchlejší klírens ako ženy. Rozdiely vo farmakokinetike v závislosti od pohlavia sa nepovažujú za klinicky významné a úprava dávky nie je potrebná. U pacientov s poškodením pečene alebo obličiek nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje.

Farmakokinetika rituximabu sa hodnotila po dvoch intravenózných (i. v.) dávkach 500 mg a 1 000 mg v 1. a 15. deň v štyroch štúdiách. Vo všetkých týchto štúdiách bola farmakokinetika rituximabu úmerná dávke v rámci skúmaného obmedzeného rozsahu dávok. Priemerná hodnota C_{max} pre sérový rituximab po prvej infúzii sa pohybovala od 157 do 171 µg/ml pri dávke 2 x 500 mg a od 298 do 341 µg/ml pri dávke 2 x 1 000 mg. Po druhej infúzii sa priemerná hodnota C_{max} pohybovala od 183 do 198 µg/ml pri dávke 2 x 500 mg a od 355 do 404 µg/ml pri dávke 2 x 1 000 mg. Priemerný terminálny polčas vylučovania sa pohyboval od 15 do 16 dní v skupine s dávkou 2 x 500 mg a od 17 do 21 dní v skupine s dávkou 2 x 1 000 mg. Priemerná hodnota C_{max} bola o 16 až 19 % vyššia po druhej infúzii v porovnaní s prvou infúziou pri oboch dávkach.

Farmakokinetika rituximabu sa hodnotila po dvoch i. v. dávkach 500 mg a 1 000 mg po opakovanej liečbe v druhom cykle. Priemerná hodnota C_{max} sérového rituximabu po prvej infúzii bola 170 až 175 $\mu\text{g/ml}$ pri dávke 2 x 500 mg a 317 až 370 $\mu\text{g/ml}$ pri dávke 2 x 1 000 mg. C_{max} po druhej infúzii bola 207 $\mu\text{g/ml}$ pri dávke 2 x 500 mg a pohybovala sa od 377 do 386 $\mu\text{g/ml}$ pri dávke 2 x 1 000 mg. Priemerný terminálny polčas vylučovania po druhej infúzii po druhom cykle bol 19 dní pri dávke 2 x 500 mg a pohyboval sa od 21 do 22 dní pri dávke 2 x 1 000 mg. Farmakokinetické parametre rituximabu boli porovnateľné v rámci týchto dvoch liečebných cyklov.

Farmakokinetické (PK) parametre v populácii s neadekvátnou odpoveďou na anti-TNF po podaní rovnakej dávky (2 x 1 000 mg, i. v., s odstupom 2 týždňov) boli podobné s priemernou maximálnou koncentráciou v sére 369 $\mu\text{g/ml}$ a priemerným terminálnym polčasom 19,2 dní.

Granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopická polyangiitída (MPA)

Populácia dospelých

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov u 97 pacientov s granulomatózou s polyangiitídou a mikroskopickou polyangiitídou, ktorí dostávali 375 mg/m^2 MabThery raz týždenne, celkovo štyri dávky, bol odhadovaný medián terminálneho eliminačného polčasu 23 dní (rozsah, 9 až 49 dní). Priemerný klírens rituximabu a distribučný objem boli 0,313 l/deň (rozsah, 0,116 až 0,726 l/deň) a 4,50 l (rozsah 2,25 až 7,39 l) v uvedenom poradí. Maximálna koncentrácia počas prvých 180 dní (C_{max}), minimálna koncentrácia na 180. deň (C_{180}) a kumulatívna plocha pod krivkou počas 180 dní (AUC180) boli (medián [rozsah]) 372,6 (252,3 - 533,5) $\mu\text{g/ml}$, 2,1 (0 - 29,3) $\mu\text{g/ml}$ a 10 302 (3 653 - 21 874) $\mu\text{g/ml} \cdot \text{deň}$, v uvedenom poradí. Zdá sa, že FK parametre rituximabu boli u dospelých pacientov s GPA a MPA podobné ako tie, ktoré sa pozorovali u pacientov s reumatoidnou artritídou.

Pediatrická populácia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u 25 detí (vo veku 6 - 17 rokov) s GPA a MPA, ktoré dostávali 375 mg/m^2 MabThery raz týždenne, celkovo štyri dávky, bol odhadovaný medián terminálneho eliminačného polčasu 22 dní (rozsah, 11 až 42 dní). Priemerný klírens rituximabu a distribučný objem boli 0,221 l/deň (rozsah, 0,0996 až 0,381 l/deň) a 2,27 l (rozsah 1,43 až 3,17 l), v uvedenom poradí. Maximálna koncentrácia počas prvých 180 dní (C_{max}), minimálna koncentrácia na 180. deň (C_{180}) a kumulatívna plocha pod krivkou počas 180 dní (AUC180) boli (medián [rozsah]) 382,8 (270,6 - 513,6) $\mu\text{g/ml}$, 0,9 (0 - 17,7) $\mu\text{g/ml}$ a 9 787 (4 838 - 20 446) $\mu\text{g/ml} \cdot \text{deň}$, v uvedenom poradí. FK parametre rituximabu u pediatrických pacientov s GPA alebo MPA boli podobné FK parametrom u dospelých s GPA alebo MPA, a to po zohľadnení vplyvu plochy povrchu tela na klírens a distribučný objem.

Pemphigus vulgaris

FK parametre u dospelých pacientov s PV, ktorým bola podaná 1 000 mg dávka MabThery v 1., 15., 168. a 182. deň, sú zhrnuté v tabuľke 25.

Tabuľka 25 Populačná FK u dospelých pacientov s PV z PV štúdie 2

Parameter	Cyklus infúzie	
	1. cyklus po 1 000 mg 1. deň a 15. deň n = 67	2. cyklus po 1 000 mg 168. deň a 182. deň n = 67
Terminálny polčas (dni) Medián (Rozsah)	21,0 (9,3 - 36,2)	26,5 (16,4 - 42,8)
Klírens (l/deň) Priemer (Rozsah)	391 (159 - 1 510)	247 (128 - 454)
Distribučný objem v centrálnom kompartmente (l) Priemer (Rozsah)	3,52 (2,48 - 5,22)	3,52 (2,48 - 5,22)

Po prvých dvoch podaniach rituximabu (v 1. a 15. deň, čo zodpovedá 1. cyklu) boli FK parametre rituximabu u pacientov s PV podobné tým, ktoré sa pozorovali u pacientov s GPA/MPA a u pacientov s RA. Po posledných dvoch podaniach (v 168. a 182. deň, čo zodpovedá 2. cyklu) bol klírens rituximabu znížený, zatiaľ čo distribučný objem v centrálnom kompartmente zostal nezmenený.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dokázalo sa, že rituximab má vysokú špecifickosť pre CD20 antigén, ktorý sa nachádza na B-bunkách. V toxikologických štúdiách na makakoch sa nedokázal žiadny iný účinok okrem predpokladanej, farmakologicky navodenej deplécie B-buniek v periférnej krvi a lymfatickom tkanive.

Uskutočnili sa štúdie toxicity na makakoch v dávkach až do 100 mg/kg (liečba počas tehotnosti dni 20 - 50) a nepreukázala sa toxicita rituximabu na plod. Avšak pozorovala sa farmakologická deplécie B-buniek závislá od dávky v lymfoidných orgánoch plodu, ktorá trvala postnatálne a bola sprevádzaná poklesom hladiny IgG u čerstvo narodených postihnutých mláďat. Počty B-buniek u týchto zvierat sa vrátili do normálnych hodnôt v priebehu 6 mesiacov po narodení a nezhoršili reakciu na imunizáciu.

Nevykonali sa štandardné testy na zisťovanie mutagenity, pretože uvedené testy nie sú pre túto molekulu relevantné. Nevýkonali sa žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách na určenie možnej karcinogenity rituximabu.

Nevýkonali sa žiadne špecifické štúdie na stanovenie vplyvu rituximabu na fertilitu. V štúdiách celkovej toxicity na makakoch sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na reprodukčné orgány samcov alebo samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Citrónan sodný (E331)
Polysorbát 80 (E433)
Chlorid sodný
Hydroxid sodný (na úpravu pH) (E524)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) (E507)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neboli pozorované žiadne inkompatibility medzi MabTherou a polyvinylchloridovými alebo polyetylénovými vakmi alebo infúznymi súpravami.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená liekovka

3 roky

Liek po nariadení

- Po nariadení v chloride sodnom za aseptických podmienok
Infúzny roztok MabThery pripravený v 0,9 % roztoku chloridu sodného je fyzikálne a chemicky stabilný 30 dní pri 2 °C - 8 °C a k tomu dodatočných 24 hodín pri ≤ 30 °C.
- Po nariadení v roztoku D-glukózy za aseptických podmienok
Infúzny roztok MabThery pripravený v 5 % roztoku D-glukózy je fyzikálne a chemicky stabilný 24 hodín pri 2 °C - 8 °C a k tomu dodatočných 12 hodín pri izbovej teplote.

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a nemá byť dlhší ako 24 hodín pri 2 °C - 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajú sa v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajú sa vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

MabThera 100 mg koncentrát na infúzny roztok

Bezfarebná borosilikátová injekčná liekovka typu I s gumovou zátkou potiahnutou fluoro-živcovou vrstvou a so zalisovanou hliníkovou obrubou s červeným plastovým odlamovacím viečkom, ktorá obsahuje 100 mg rituximabu v 10 ml.

Balenie obsahuje 2 injekčné liekovky.

MabThera 500 mg koncentrát na infúzny roztok

Bezfarebná borosilikátová injekčná liekovka typu I s gumovou zátkou potiahnutou fluoro-živcovou vrstvou a so zalisovanou hliníkovou obrubou so šedým plastovým odlamovacím viečkom, ktorá obsahuje 500 mg rituximabu v 50 ml.

Balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

MabThera sa dodáva v sterilných, nepyrogénnych injekčných liekovkách na jednorazové použitie bez obsahu konzervačných látok.

Na prípravu MabThery použite sterilnú ihlu a injekčnú striekačku. Za aseptických podmienok natiahnite potrebné množstvo MabThery a naďte ho na vypočítanú koncentráciu 1 až 4 mg/ml

rituximabu do infúzneho vaku, ktorý obsahuje sterilný, apyrogénny injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % roztok D-glukózy vo vode. Kvôli premiešaniu roztoku vak jemne prevráťte tak, aby sa jeho obsah nespénil. Je potrebné dodržiavať sterilitu pripravených roztokov. Je nutné používať aseptickú techniku prípravy, pretože tento liek neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné alebo bakteriostatické látky. Parenterálne lieky sa majú pred ich podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častičky a či nedošlo k zmene ich sfarbenia.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

MabThera 100 mg koncentrát na infúzny roztok
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg koncentrát na infúzny roztok
EU/1/98/067/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 02. júna 1998
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. mája 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

MabThera 1 400 mg roztok na subkutánnu injekciu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 120 mg rituximabu.

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 400 mg/11,7 ml rituximabu.

Rituximab je génovým inžinierstvom pripravená chimérna myšia/ľudská monoklonálna protilátka, ktorá predstavuje glykozylovaný imunoglobulín s konštantnými časťami ľudského IgG1 a variabilnými sekvenciami myšieho ľahkého a ťažkého reťazca. Protilátka je vytvorená cicavčou (ovariálne bunky čínskeho škrečka) kultúrou bunkovej suspenzie a čistí sa afinitnou a iónomeničovou chromatografiou, vrátane špecifických postupov zameraných na inaktiváciu a odstránenie vírusov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číra až opalescenčná, bezfarebná až žltkastá tekutina s pH 5,2 - 5,8 a s osmolalitou 300 - 400 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

MabThera je indikovaná dospelým pacientom na liečbu Non-Hodgkinovho lymfómu (NHL)

MabThera je indikovaná na liečbu doteraz neliečených pacientov v štádiách III - IV folikulového lymfómu v kombinácii s chemoterapiou.

Udržiavacia liečba MabTherou sa indikuje pacientom s folikulovým lymfómom, ktorí odpovedali na indukčnú liečbu.

MabThera je indikovaná na liečbu pacientov s CD20 pozitívnym difúznym B-veľkobunkovým non-Hodgkinovým lymfómom v kombinácii s CHOP (cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizolón) chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

MabThera sa má podávať pod starostlivým dohľadom skúseného zdravotníckeho pracovníka a v prostredí, kde sú okamžite dostupné prostriedky na úplnú resuscitáciu pacienta (pozri časť 4.4).

Premedikácia, ktorá pozostáva z antipyretika a antihistaminika, napr. z paracetamolu a difenhydramínu, sa má podať pred každým podaním MabThery.

Ak sa MabThera nepodáva na liečbu non-Hodgkinovho lymfómu v kombinácii s chemoterapiou, ktorá obsahuje glukokortikoid, má sa zvážiť premedikácia glukokortikoidmi.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka subkutánnej formy MabThery pre dospelých pacientov je subkutánna injekcia s fixnou dávkou 1 400 mg bez ohľadu na plochu povrchu tela pacienta.

Pred začiatkom podávania subkutánných injekcií MabThery musia všetci pacienti vždy najprv dostať plnú dávku MabThery podanú intravenóznou infúziou, s použitím intravenózne formy MabThery. (pozri časť 4.4).

Pokiaľ nebolo možné podať pacientovi jednu plnú dávku MabThery intravenóznou infúziou pred prechodom na subkutánnu liečbu, v ďalších cykloch sa má pokračovať v podávaní intravenózne formy MabThery, pokiaľ nebude úspešne podaná plná intravenózna dávka. K prechodu na liečbu subkutánnou formou MabThery preto môže dôjsť až v druhom alebo v ďalších cykloch liečby.

Je dôležité skontrolovať štítky na liekoch, aby sa zaistilo, že sa pacientovi podá správna lieková forma (intravenózna alebo subkutánná forma) a sila tak, ako je predpísané.

Subkutánná forma MabThery nie je určená na intravenózne podanie a má sa podávať len subkutánnou injekciou. 1 400 mg sila je určená na subkutánne použitie len pri non-Hodgkinovom lymfóme (NHL).

Folikulový non-Hodgkinov lymfóm

Kombinovaná liečba

Odporúčaná dávka MabThery v kombinácii s chemoterapiou na indukčnú liečbu doteraz neliečených pacientov alebo pacientov s relabujúcim/refraktérnym folikulovým lymfómom je: prvý cyklus podaný intravenóznou formou MabThery v dávke 375 mg/m² plochy povrchu tela, po ktorom nasledujú ďalšie cykly subkutánnou formou MabThery podanou injekčne vo fixnej dávke 1 400 mg na jeden cyklus, celkovo 8 cyklov.

Ak je to vhodné, MabThera sa má podávať v 1. deň každého chemoterapeutického cyklu po podaní glukokortikoidnej zložky chemoterapie.

Udržiavacia liečba

- Doteraz neliečený folikulový lymfóm

Odporúčaná dávka subkutánnej formy MabThery, ktorá sa používa ako udržiavacia liečba pacientov s doteraz neliečeným folikulovým lymfómom, ktorí odpovedali na indukčnú liečbu, je: 1 400 mg každé 2 mesiace (začínajúc 2 mesiace po poslednej dávke indukčnej terapie) až do progresie ochorenia alebo maximálne počas obdobia dvoch rokov (celkovo 12 infúzií).

- Relabujúci/refraktérny folikulový lymfóm

Odporúčaná dávka subkutánnej formy MabThery, ktorá sa používa ako udržiavacia liečba pacientov s relabujúcim/refraktérnym folikulovým lymfómom, ktorí odpovedali na indukčnú liečbu, je: 1 400 mg každé 3 mesiace (začínajúc 3 mesiace po poslednej dávke indukčnej terapie) až do progresie ochorenia alebo maximálne počas obdobia dvoch rokov (celkovo 8 infúzií).

Difúzny B-veľkobunkový non-Hodgkinov lymfóm

MabThera sa má používať v kombinácii s CHOP chemoterapiou. Odporúčaná dávka je: prvý cyklus podaný intravenóznou formou MabThery v dávke: 375 mg/m² plochy povrchu tela, po ktorom nasledujú ďalšie cykly subkutánnou formou MabThery podanou injekčne vo fixnej dávke 1 400 mg na jeden cyklus. Celkovo: 8 cyklov.

MabThera sa podáva v 1. deň každého cyklu chemoterapie po intravenózne infúzii glukokortikoidnej zložky CHOP.

Bezpečnosť a účinnosť MabThery v kombinácii s inými typmi chemoterapie pri difúznom B-veľkobunkovom non-Hodgkinovom lymfóme neboli stanovené.

Úpravy dávky počas liečby

Neodporúča sa úprava dávky MabThery. Ak sa MabThera podáva v kombinácii s chemoterapiou, má sa redukovať dávka chemoterapeutík štandardným spôsobom (pozri časť 4.8).

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť liečby MabTherou u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Staršie osoby

U pacientov vo veku 65 a viac rokov nie je potrebná úprava dávky.

Spôsob podávania

Subkutánne injekcie

Subkutánna forma MabThery 1 400 mg sa má podávať len ako subkutánna injekcia počas približne 5 minút. Hypodermická injekčná ihla musí byť nasadená na injekčnú striekačku bezprostredne pred podaním, aby sa predišlo možnému upchatiu ihly.

Subkutánna forma MabThery sa má vpichnúť subkutánne do brušnej steny a nikdy do miest, kde je koža červená, pomliaždená, citlivá, stvrdnutá alebo kde sú materské znamienka alebo jazvy.

K dispozícii nie sú údaje o aplikácii injekcie do iných miest tela, preto sa má aplikácia injekcií obmedziť na brušnú stenu.

Počas liečby subkutánnou formou MabThery sa majú iné lieky na subkutánne podanie prednostne podať do odlišných miest.

Ak sa podávanie injekcie preruší, môže sa znovu začať podávať do rovnakého miesta alebo sa môže použiť iné miesto, ak je to vhodné.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na myšie bielkoviny, hyaluronidázu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne, závažné infekcie (pozri časť 4.4).

Ťažko imunokompromitovaní pacienti.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Informácie poskytnuté v časti 4.4 sa týkajú použitia subkutánnej formy MabThery v schválených indikáciách *Liečba non-Hodgkinovho lymfómu* (1 400 mg sila) a *Liečba chronickej lymfocytovej leukémie* (1 600 mg sila). Informácie týkajúce sa iných indikácií si prečítajte v SmPC intravenózne formy MabThery.

Použitie subkutánnej formy MabThery ako monoterapie u pacientov s folikulovým lymfómom v štádiách III-IV, ktorí sú rezistentní na chemoterapiu alebo sa nachádzajú v druhom alebo nasledujúcom ďalšom relapse po chemoterapii sa neodporúča, nakoľko bezpečnosť podávania raz týždenne nebola stanovená.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Použitie MabThery môže súvisieť so zvýšeným rizikom progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML). Pacienti musia byť sledovaní v pravidelných intervaloch kvôli akýmkoľvek novým alebo zhoršujúcim sa neurologickým príznakom alebo prejavom, ktoré by mohli naznačovať PML. V prípade podozrenia na PML sa musí ďalšie podávanie lieku prerušiť, pokiaľ sa diagnóza PML nevylúči. Lekár má zhodnotiť stav pacienta, či príznaky poukazujú na neurologickú dysfunkciu a v kladnom prípade posúdiť ich súvislosť s PML. Podľa klinickej indikácie sa má zvážiť konzultácia s neurológom.

Pri akýchkoľvek pochybnostiach sa majú zvážiť ďalšie vyšetrenia, vrátane magnetickej rezonancie, prednostne s kontrastom, vyšetrenia mozgovomiešneho moku (CSF) na JC vírusovú DNA a opakované neurologické vyšetrenia.

Lekár si musí obzvlášť všímať príznaky svedčiace o PML, ktoré si pacient nemusí uvedomovať (napr. kognitívne, neurologické alebo psychiatrické príznaky). Pacientovi sa má odporučiť, aby o liečbe informoval svojho partnera alebo osoby, ktoré sa o neho starajú, pretože tí si môžu všimnúť príznaky, ktoré pacient sám nezaznamená.

Ak dôjde k vzniku PML, podávanie MabThery sa musí trvalo ukončiť. Po rekonštitúcii imunitného systému u imunosuprimovaných pacientov s PML sa pozorovala stabilizácia alebo zlepšenie. Nie je známe, či včasná detekcia PML a ukončenie liečby MabTherou môže viesť k podobnej stabilizácii alebo zlepšeniu.

Reakcie súvisiace s infúziou/podávaním

MabThera je spojená s reakciami súvisiacimi s infúziou/podávaním, čo môže byť spôsobené uvoľnením cytokínov a/alebo iných chemických mediátorov. Syndróm uvoľnenia cytokínov môže byť klinicky nerozoznateľný od akútnych reakcií z precitlivenosti.

Tento súbor reakcií, ktorý zahŕňa syndróm uvoľnenia cytokínov, syndróm rozpadu nádoru a anafylaktické reakcie a reakcie z precitlivenosti, je popísaný ďalej. Tieto reakcie špecificky nesúvisia so spôsobom podávania MabThery a možno ich pozorovať pri oboch liekových formách.

Počas používania intravenózne formy MabThery po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné reakcie súvisiace s podávaním infúzie s následkom smrti, ktoré sa objavili v priebehu 30 minút až 2 hodín po začatí prvej intravenózne infúzie MabThery. Charakterizované boli pľúcnymi príhodami a v niektorých prípadoch zahŕňali rýchly rozpad nádoru a znaky syndrómu rozpadu nádoru spolu s horúčkou, triaškou, zimnicou, hypotenziou, urtikáriou, angioedémom a inými príznakmi (pozri časť 4.8).

Ťažký syndróm uvoľnenia cytokínov je charakterizovaný závažnou dýchavičnosťou, ktorú často sprevádza bronchospazmus a hypoxia, spolu s horúčkou, triaškou, zimnicou, urtikáriou a angioedémom. Tento syndróm môže mať niektoré spoločné črty so syndrómom rozpadu nádoru ako napr. hyperurikémiu, hyperkaliémiu, hypokalcémiu, hyperfosfatémiu, akútne zlyhanie obličiek, zvýšenie laktátdehydrogenázy (LDH) a môže byť sprevádzaný akútnym zlyhaním dýchania a úmrtím. Akútne zlyhanie dýchania môže byť sprevádzané udalosťami ako napr. pľúcny intersticiálny infiltrát alebo edém, ktoré sú viditeľné na rtg. snímke hrudníka. Syndróm sa často prejaví do jednej alebo dvoch hodín od začiatku prvej infúzie. Pacienti s anamnézou pľúcnej insuficiencie alebo s nádorovými pľúcnymi infiltrátmi môžu mať horšiu prognózu a majú sa liečiť so zvýšenou opatrnosťou.

U pacientov, u ktorých sa rozvinul závažný syndróm uvoľnenia cytokínov, sa má podávanie infúzie okamžite prerušiť (pozri časť 4.2) a majú dostať agresívnu symptomatickú liečbu. Keďže po úvodnom zlepšení klinických príznakov môže nasledovať zhoršenie, títo pacienti sa majú pozorne sledovať až do ústupu syndrómu rozpadu nádoru a vymiznutia alebo vylúčenia pľúcneho infiltrátu. Ďalšia liečba u pacientov po úplnom odznení prejavov a príznakov zriedkavo viedla k opätovnému rozvoju ťažkého syndrómu uvoľnenia cytokínov.

Pacienti s veľkou nádorovou záťažou alebo s vysokým počtom ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulujúcich malígnych buniek, ktorí môžu byť vystavení vyššiemu riziku najmä ťažkého syndrómu uvoľnenia cytokínov, sa majú liečiť s mimoriadnou opatrnosťou. Títo pacienti sa majú veľmi pozorne sledovať počas prvej infúzie. U týchto pacientov sa má zvážiť zníženie rýchlosti podávania prvej infúzie alebo rozdelenie dávky do dvoch dní počas prvého cyklu a každého ďalšieho cyklu, ak je počet lymfocytov stále $> 25 \times 10^9/l$.

Po intravenóznom podaní bielkovín pacientom boli hlásené prípady anafylaktických reakcií a iných reakcií z precitlivenosti. Na rozdiel od syndrómu uvoľnenia cytokínov sa pravé reakcie z precitlivenosti typicky objavujú v priebehu niekoľkých minút od začiatku infúzie. V prípade výskytu alergickej reakcie počas podávania MabThery majú byť okamžite dostupné lieky na liečbu reakcií z precitlivenosti, napr. epinefrín (adrenalin), antihistaminiká a glukokortikoidy. Klinické prejavy anafylaxie sa môžu podobáť klinickým prejavom syndrómu uvoľnenia cytokínov (opísané vyššie). Reakcie z precitlivenosti boli hlásené zriedkavejšie ako príznaky uvoľnenia cytokínov.

Ďalšie reakcie hlásené v niekoľkých prípadoch boli infarkt myokardu, fibrilácia predsiení, pľúcny edém a akútna reverzibilná trombocytopenia.

Vzhľadom na možnosť vzniku hypotenzie počas podávania MabThery sa má zvážiť vysadenie antihypertenzív 12 hodín pred podaním MabThery.

Nežiaduce reakcie všetkých typov, ktoré súviseli s podávaním infúzie, sa pozorovali u 77 % pacientov liečených intravenóznou formou MabThery (vrátane syndrómu uvoľnenia cytokínov sprevádzaného hypotenziou a bronchospazmom u 10 % pacientov) (pozri časť 4.8). Tieto príznaky sú spravidla reverzibilné po prerušení infúzie MabThery a po podaní antipyretika, antihistaminika, a niekedy kyslíka, intravenózneho fyziologického roztoku alebo bronchodilatancií, a ak je to potrebné glukokortikoidov. Prosím, pozri vyššie syndróm uvoľnenia cytokínov kvôli závažným reakciám.

Reakcie súvisiace s podávaním sa pozorovali až u 50 % pacientov liečených subkutánnou formou MabThery v klinických skúšaniach. Reakcie, ktoré sa vyskytli v priebehu 24 hodín od podania subkutánnej injekcie, zahŕňali hlavne erytém, pruritus, vyrážku a reakcie v mieste vpichu akými sú bolesť, opuch a začervenanie a zvyčajne boli mierne alebo stredne závažné (stupeň 1 alebo 2) a prechodnej povahy (pozri časť 4.8).

Lokálne kožné reakcie boli veľmi časté u pacientov liečených subkutánnou formou MabThery v klinických skúšaniach. Medzi príznaky patrili bolesť, opuch, zdurené, krvácanie, erytém, pruritus a vyrážka (pozri časť 4.8). Niektoré lokálne kožné reakcie sa vyskytli viac ako 24 hodín po subkutánnom podaní MabThery. Väčšina lokálnych kožných reakcií pozorovaných po podaní subkutánnej formy MabThery bola mierna alebo stredne závažná a vymizla bez akejkoľvek špecifickej liečby.

Pred začiatkom podávania subkutánných injekcií MabThery musia všetci pacienti vždy vopred dostať plnú dávku MabThery podanú intravenóznou infúziou, s použitím intravenózne formy MabThery. Najvyššie riziko výskytu reakcií súvisiacich s podávaním je zvyčajne pozorované v prvom cykle. Začatie liečby intravenóznou infúziou MabThery umožní lepšie zvládnutie reakcií súvisiacich s podávaním spomalením alebo zastavením intravenózne infúzie.

Ak nebolo možné podať pacientovi jednu plnú dávku MabThery intravenóznou infúziou pred prechodom na subkutánnu liečbu, v ďalších cykloch sa má pokračovať v podávaní intravenózne formy MabThery, pokiaľ nebude úspešne podaná plná intravenózna dávka. K prechodu na liečbu subkutánnou formou MabThery preto môže dôjsť až v druhom alebo v ďalších cykloch liečby.

Tak ako intravenózna forma, aj subkutánná forma MabThery sa má podávať v prostredí, kde sú okamžite dostupné prostriedky na úplnú resuscitáciu pacienta a má sa podávať pod starostlivým dohľadom skúseného zdravotníckeho pracovníka. Premedikácia, ktorá pozostáva z analgetika/antipyretika a antihistaminika sa má podať pred každou dávkou subkutánnej formy MabThery. Tiež sa má zväžiť premedikácia glukokortikoidmi.

Pacientov treba sledovať aspoň 15 minút po subkutánnom podaní MabThery. Dlhšie sledovanie môže byť vhodné u pacientov so zvýšeným rizikom reakcií z precitlivenosti.

Pacientov treba poučiť, aby sa bezodkladne skontaktovali so svojím ošetrojúcim lekárom, ak sa u nich kedykoľvek po podaní lieku vyskytnú príznaky, ktoré poukazujú na závažnú precitlivenosť alebo na syndróm uvoľnenia cytokínov.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

U pacientov, ktorí sa liečili MabTherou, sa vyskytli angina pectoris, srdcové arytmie ako napr. predsieňový flutter a fibrilácie, zlyhanie srdca a/alebo infarkt myokardu. Preto sa pacienti s anamnézou ochorenia srdca a/alebo kardiotoxického chemoterapie majú pozorne sledovať.

Hematologická toxicita

Napriek tomu, že MabThera v monoterapii nemá myelosupresívne účinky, je potrebná opatrnosť pri zvažovaní liečby pacientov s počtom neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ a/alebo počtom trombocytov $< 75 \times 10^9/l$, pretože klinické skúsenosti v tejto populácii sú obmedzené. MabThera sa použila u 21 pacientov, ktorí sa podrobili autológnej transplantácii kostnej drene a v ďalších rizikových skupinách s predpokladanou zníženou funkciou kostnej drene bez známk myelotoxicity.

Počas liečby MabTherou sa má pravidelne kontrolovať kompletný krvný obraz, vrátane počtu neutrofilov a trombocytov.

Infekcie

Počas liečby MabTherou sa môžu vyskytnúť závažné infekčné ochorenia, vrátane ochorení, ktoré vedú úmrtiu (pozri časť 4.8). MabThera sa nemá podávať pacientom s aktívnym závažným infekčným ochorením (napr. tuberkulóza, sepsa a oportúnne infekcie, pozri časť 4.3).

Lekári majú byť zvlášť opatrní, keď zvažujú podanie MabThery pacientom s anamnézou opakujúcich sa alebo chronických infekcií alebo pacientom so základnými ochoreniami, ktoré ich môžu ešte viac predisponovať na závažné infekcie (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených MabTherou boli hlásené prípady reaktivácie hepatitídy B vrátane fulminantnej hepatitídy s následkom smrti. Väčšina týchto pacientov bola tiež vystavená cytotoxickéj chemoterapii. Pred začiatkom liečby MabTherou sa má u všetkých pacientov urobiť skrining na vírus hepatitídy B (HBV). Skrining má minimálne pozostávať z vyšetrenia HbsAg-statusu a HbcAb-statusu. Tieto vyšetrenia môžu byť doplnené ďalšími vhodnými markermi v súlade s lokálnymi odporúčaniami. Pacienti s aktívnou hepatitídou B sa nemajú liečiť MabTherou. Liečba pacientov so sérologickou pozitívitou hepatitídy B (buď HBsAg alebo HbcAb) má byť pred začiatkom konzultovaná s hepatológom a pacienti majú byť prísne sledovaní a liečení v súlade s lokálnymi postupmi, aby sa predišlo reaktivácii hepatitídy B.

Počas používania MabThery po uvedení lieku na trh na liečbu pacientov s NHL boli hlásené veľmi zriedkavé prípady PML (pozri časť 4.8). Väčšina pacientov dostávala rituximab v kombinácii s chemoterapiou alebo ako súčasť transplantácie hematopoetických kmeňových buniek.

Po použití rituximabu boli hlásené prípady enterovírusovej meningoencefalitídy vrátane úmrtí.

Falošne negatívne výsledky sérologických vyšetrení na prítomnosť infekcií

Vzhľadom na riziko falošne negatívnych výsledkov sérologických vyšetrení na prítomnosť infekcií je potrebné zvážiť alternatívne diagnostické nástroje v prípade pacientov, u ktorých sú prítomné príznaky svedčiadce o zriedkavom infekčnom ochorení, napr. západonílsky vírus a neuroborelióza.

Imunizácia

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými vakcínami po liečbe MabTherou nie je preskúmaná u pacientov s NHL a vakcinácia živými vírusovými vakcínami sa neodporúča. Pacienti liečení MabTherou môžu byť očkovaní neživými vakcínami. Avšak miera odpovede na neživú vakcináciu sa môže znížiť. V nerandomizovanej štúdii mali pacienti s relabujúcim NHL nízkeho stupňa, ktorí podstúpili monoterapiu intravenóznou formou MabThery, v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých neliečených osôb, slabšiu odpoveď na vakcináciu tetanovým antigénom (16 % vs. 81 %) a KLH neoantigénom (4 % vs. 69 % pri vyhodnocovaní > 2-násobného nárastu v titri protilátok).

Priemerné titre protilátok pred liečbou proti skupine antigénov (*Streptococcus pneumoniae*, chrípka typu A, mumps, rubeola a ovčie kiahne) ostali nezmenené prinajmenšom počas 6 mesiacov po liečbe MabTherou.

Kožné reakcie

Boli hlásené závažné kožné reakcie, niektoré s následkom smrti, ako je toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm (pozri časť 4.8). V prípade takýchto udalostí, ktoré môžu súvisieť s MabTherou, sa má liečba natrvalo ukončiť.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 7,02 mg polysorbátu 80 v každej 15 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,6 mg/ml. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

V súčasnosti sú k dispozícii obmedzené údaje o možných liekových interakciách MabThery.

Ukázalo sa, že súbežné podávanie MabThery nemalo vplyv na farmakokinetiku fludarabínu alebo cyklofosfamidu. Okrem toho, fludarabín a cyklofosfamid nemajú žiaden zrejmy účinok na farmakokinetiku MabThery.

Pacienti s ľudskými protilátkami proti myším proteínom (HAMA) alebo s protilátkami proti liečivu (ADA) môžu mať alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti, ak sa liečia inými diagnostickými alebo terapeutickými monoklonálnymi protilátkami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na dlhý retenčný čas rituximabu u pacientov s depléciou B-buniek musia ženy vo fertilnom veku používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby MabTherou a počas 12 mesiacov po jej ukončení.

Gravidita

O IgG imunoglobulínoch je známe, že prechádzajú placentárnou bariérou.

Hladiny B-buniek u ľudských novorodencov po podaní MabThery matke sa v klinických skúšaníach neskúmali. K dispozícii nie sú dostatočné a dobre kontrolovateľné údaje zo štúdií u gravidných žien, avšak u niektorých dojčiat narodených matkám, ktorým sa podávala MabThera počas gravidity, boli hlásené prechodná deplécia B-buniek a lymfocytopenia. Podobné účinky sa pozorovali v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3). Z týchto dôvodov sa MabThera nemá podávať gravidným ženám, pokiaľ možný úžitok neprevýši potenciálne riziko.

Dojčenie

Obmedzené údaje o vylučovaní rituximabu do materského mlieka naznačujú veľmi nízke koncentrácie rituximabu v mlieku (relatívna dávka pre dojča menej ako 0,4 %). Niekoľko prípadov následného sledovania dojčených detí popisuje normálny rast a vývin až do 2 rokov. Avšak, keďže sú tieto údaje obmedzené a dlhodobé následky dojčených detí ostávajú neznáme, dojčenie sa neodporúča počas liečby rituximabom a optimálne počas 6 mesiacov po ukončení liečby rituximabom.

Fertilita

Štúdie na zvieratách neodhalili škodlivé účinky rituximabu alebo rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy (rHuPH20) na reprodukčné orgány.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch MabThery na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, hoci farmakologická aktivita a doteraz hlásené nežiaduce reakcie poukazujú na to, že MabThera nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Informácie poskytnuté v tejto časti sa týkajú použitia MabThery v onkológii. Informácie týkajúce sa autoimunitných indikácií si prečítajte v SmPC intravenózne formy MabThery.

Súhrn bezpečnostného profilu

V rámci programu klinického vývoja bol bezpečnostný profil subkutánnej formy MabThery porovnateľný s bezpečnostným profilom intravenózne formy okrem lokálnych kožných reakcií. Lokálne kožné reakcie zahŕňujúce reakcie v mieste vpichu boli veľmi časté u pacientov liečených subkutánnou formou MabThery. Vo fáze 3 klinického skúšania SABRINA (BO22334) boli hlásené lokálne kožné reakcie až u 20 % pacientov liečených subkutánnou formou MabThery. Najčastejšie lokálne kožné reakcie v skupine so subkutánnou formou MabThery boli erytém v mieste vpichu (13 %), bolesť v mieste vpichu (7 %) a opuch v mieste vpichu (4 %). Udalosti pozorované po subkutánnom podaní boli mierne alebo stredne závažné, okrem jedného pacienta, u ktorého bola hlásená lokálna kožná reakcia stupňa 3 (vyrážka v mieste vpichu) po prvej dávke subkutánnej formy MabThery (Cyklus 2). Lokálne kožné reakcie rôzneho stupňa v skupine so subkutánnou formou MabThery boli najčastejšie počas prvého subkutánneho cyklu (Cyklus 2), v druhom cykle a pri nasledujúcich podaniach incidencia klesala.

Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní subkutánnej formy MabThery

Riziko akútnych reakcií súvisiacich s podávaním subkutánnej formy MabThery sa hodnotilo v dvoch otvorených klinických skúšaniach zahŕňajúcich pacientov s folikulovým lymfómom počas indukčnej a udržiavacej liečby (SABRINA/BO22334) a len počas udržiavacej liečby (SparkThera/BP22333). V klinickom skúšaní SABRINA boli závažné reakcie súvisiace s podávaním (stupeň ≥ 3) hlásené u dvoch pacientov (2 %) po podaní subkutánnej formy MabThery. Tieto reakcie boli vyrážka v mieste vpichu 3. stupňa a sucho v ústach. V klinickom skúšaní SparkThera neboli hlásené žiadne závažné reakcie súvisiace s podávaním.

Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní intravenózne formy MabThery

Skúsenosti s non-Hodgkinovým lymfómom a chronickou lymfocytovou leukémiou

Celkový bezpečnostný profil MabThery pri non-Hodgkinovom lymfóme a pri chronickej lymfocytovej leukémii je založený na údajoch od pacientov z klinických skúšaní a zo sledovania po uvedení lieku na trh. Títo pacienti boli liečení buď MabTherou v monoterapii (ako indukčná liečba alebo udržiavacia liečba po indukčnej liečbe) alebo v kombinácii s chemoterapiou.

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami u pacientov, ktorí dostávali MabTheru, boli reakcie súvisiace s podávaním infúzie, ktoré sa vyskytli u väčšiny pacientov počas prvej infúzie. Výskyt symptómov súvisiacich s podávaním infúzie sa výrazne znižuje pri ďalších infúziách a po ôsmich dávkach MabThery je menší ako 1 %.

Infekčné udalosti (najmä bakteriálne a vírusové) sa vyskytli u približne 30 - 55 % pacientov počas klinických skúšaní u pacientov s NHL a u 30 - 50 % pacientov počas klinického skúšania u pacientov s CLL.

Najčastejšie hlásenými alebo pozorovanými závažnými nežiaducimi reakciami boli:

- Reakcie súvisiace s podávaním infúzie (vrátane syndrómu uvoľnenia cytokínov, syndrómu rozpadu nádoru), pozri časť 4.4.
- Infekcie, pozri časť 4.4.
- Kardiovaskulárne poruchy, pozri časť 4.4.

Ďalšie hlásené závažné nežiaduce reakcie zahŕňajú reaktiváciu hepatitídy B a PML (pozri časť 4.4).

Frekvencie nežiaducich reakcií hlásených na samotnú MabTheru alebo na kombináciu s chemoterapiou sú uvedené v tabuľke 1. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie zistené len počas sledovania po uvedení lieku na trh, a pre ktoré nemôže byť frekvencia určená, sú uvedené pod „neznáme“, pozri poznámky na konci tabuľky.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh u pacientov s ochorením NHL a CLL, ktorí sa liečili MabTherou v monoterapii/udržiavacou liečbou alebo v kombinácii s chemoterapiou

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	bakteriálne infekcie, vírusové infekcie, +bronchitída	sepsa, +pneumónia, +febrilná infekcia, +pásový opar, +infekcia respiračného traktu, plesňové infekcie, infekcie neznámeho pôvodu, +akútna bronchitída, +sinusitída, hepatitída B ¹		závažná vírusová infekcia ² , pneumónia spôsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i>	progresívna multifokálna leukoencefalopatia	enterovírusová meningoencefalitída ^{2,3}
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, leukopénia, +febrilná neutropénia, +trombocytopenia	anémia, +pancytopenia, +granulocytopenia	poruchy koagulácie, aplastická anémia, hemolytická anémia, lymfadenopatia		prechodné zvýšenie IgM hladín v sére ⁴	neskorá neutropénia ⁴
Poruchy imunitného systému	reakcie súvisiace s podávaním infúzie ⁵ , angioedém	hypersenzitivita		anafylaxia	syndróm rozpadu nádoru, syndróm uvoľnenia cytokínov ⁵ , sérová choroba	akútna reverzibilná trombocytopenia súvisiaca s podávaním infúzie ⁵
Poruchy metabolizmu a výživy		hyperglykémia, úbytok hmotnosti, periférny edém, edém tváre, zvýšená hodnota LDH, hypokalciémia				
Psychické poruchy			depresia, nervozita			

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy nervového systému		parestézia, hypoestézia, agitácia, nespavosť, vazodilatácia, závrat, úzkosť	dysgeúzia		periférna neuropatia, ochrnutie tvárového nervu ⁶	kraniálna neuropatia, strata iných zmyslov ⁶
Poruchy oka		porucha slzenia, zápal spojoviek			závažná strata zraku ⁶	
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus, bolesť ucha				strata sluchu ⁶
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		+infarkt myokardu ^{5 a 7} , arytmia, +fibrilácia predsiení, tachykardia, +porucha srdca	+zlyhanie ľavej komory, +supraventrikulárna tachykardia, +ventrikulárna tachykardia, +angina, +ischémia myokardu, bradykardia	závažné srdcové poruchy ^{5 a 7}	zlyhanie srdca ^{5 a 7}	
Poruchy ciev		hypertenzia, ortostatická hypotenzia, hypotenzia			vaskulitída (prevažne kožná), leukocytoklastická vaskulitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		bronchospazmus ⁵ , respiračné ochorenie, bolesť na hrudníku, dyspnoe, zvýšené kašľanie, rinitída	astma, bronchiolitis obliterans, pľúcna porucha, hypoxia	intersticiálna a pľúcna choroba ⁸	zlyhanie dýchania ⁵	pľúcne infiltráty
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	vracanie, hnačka, bolesť brucha, dysfágia, stomatitída, zápcha, dyspepsia, anorexia, podráždenie v hrdle	zväčšenie brucha		gastrointestinálna perforácia ⁸	

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus, vyrážka, +alopécia	urtikária, potenie, nočné potenie, +poruchy kože			závažné pľuzgierovité reakcie kože, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) ⁸	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		hypertónia, myalgia, artralgia, bolesť chrbta, bolesť šije, bolesť				
Poruchy obličiek a močových ciest					zlyhanie obličiek ⁵	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka, triaška, asténia, bolesť hlavy	bolesť v oblasti tumoru, nával horúčavy, nevoľnosť, syndróm prechladnutia, +únava, +trasenie, +multi-orgánové zlyhanie ⁵	bolesť v mieste infúzie			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížené hladiny IgG					

Pre každý výraz bola frekvencia výskytu založená na reakciách všetkých stupňov (od miernych k závažným) s výnimkou výrazov označených "+", kde frekvencia výskytu bola založená len na závažných ($\geq$ stupeň 3 všeobecných kritérií toxicity NCI) reakciách. Bola hlásená len najvyššia frekvencia výskytu pozorovaná v klinických skúšaniach.

¹ Zahŕňa reaktiváciu a primárne infekcie: frekvencia výskytu založená na režime R-FC pri relabujúcej/refraktérnej CLL

² Pozri tiež nižšie časť infekcie.

³ Pozorované počas sledovania po uvedení lieku na trh.

⁴ Pozri tiež nižšie časť nežiaduce hematologické reakcie.

⁵ Pozri tiež nižšie časť reakcie súvisiace s podávaním infúzie. Zriedkavo hlásené smrteľné prípady.

⁶ Príznaky a syndrómy kraniálnej neuropatie. Vyskytovala sa rôzne až do niekoľkých mesiacov po ukončení liečby MabTherou.

⁷ Pozorované najmä u pacientov s predchádzajúcimi srdcovými ťažkosťami a/alebo kardiotoxickou chemoterapiou a boli zväčša vyvolané reakciami na infúziu.

⁸ Vrátane prípadov úmrtia.

Nasledujúce výrazy boli hlásené ako nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní, avšak boli hlásené s podobným alebo nižším výskytom v skupinách s MabTherou v porovnaní s kontrolnými skupinami: hematotoxicita, neutropenická infekcia, infekcia močových ciest, senzorická porucha, pyrexia.

Prejavy a príznaky svedčiace o reakcii súvisiacej s infúziou boli hlásené u viac ako 50 % pacientov v klinických skúšaníach s intravenóznou formou MabThery a prevažne sa vyskytli počas prvej infúzie, zvyčajne v priebehu jednej až dvoch hodín. Tieto symptómy zahŕňajú hlavne horúčku, triašku a zimnicu. Ďalšie symptómy zahŕňajú nával horúčavy, angioedém, bronchospazmus, vracanie, nauzeu, urtikáriu/vyrážku, únavu, bolesť hlavy, dráždenie v hrdle, rinitídu, pruritus, bolesť, tachykardiu, hypertenziu, hypotenziu, dyspnoe, dyspepsiú, asténiu a znaky syndrómu rozpadu tumoru. Závažné reakcie súvisiace s infúziou (ako bronchospazmus, hypotenzia) sa vyskytli do 12 % prípadov. Ďalšie reakcie, ktoré boli hlásené v niekoľkých prípadoch, boli infarkt myokardu, fibrilácia predsiení, pľúcny edém a akútna reverzibilná trombocytopenia. Exacerbácia základného kardiálneho ochorenia ako anginy pectoris alebo kongestívneho zlyhania srdca alebo závažné kardiálne poruchy (zlyhanie srdca, infarkt myokardu, fibrilácia predsiení), pľúcny edém, multi-orgánové zlyhanie, syndróm rozpadu tumoru, syndróm uvoľnenia cytokínov, zlyhanie obličiek a zlyhanie dýchania boli hlásené s nižšou alebo neznámou frekvenciou. Výskyt symptómov súvisiacich s podávaním infúzie sa výrazne znížil pri ďalších intravenózných infúziách a pri ôsmom cykle liečby MabTherou (vrátane) je u < 1 % pacientov.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

MabThera vedie k deplécii B-buniek u približne 70 - 80 % pacientov, ale spájala sa s poklesom imunoglobulínov v sére len u malej časti pacientov.

V randomizovaných štúdiách v skupine s MabTherou boli lokalizované infekcie kandidami ako aj herpes zoster hlásené s vyšším výskytom. Závažné infekcie boli hlásené u približne 4 % pacientov, ktorí boli liečení MabTherou v monoterapii. V porovnaní s pozorovaním sa počas udržiavacej liečby MabTherou do 2 rokov pozorovala celkovo vyššia frekvencia infekcií, vrátane infekcií stupňa 3 alebo 4. Kumulatívna toxicita v zmysle infekcií počas 2-ročnej doby liečby nebola hlásená. Okrem toho boli počas liečby MabTherou hlásené ďalšie závažné vírusové infekcie buď nové, reaktivované alebo exacerbované, z ktorých niektoré boli smrteľné. Väčšina pacientov dostala MabTheru v kombinácii s chemoterapiou alebo ako súčasť transplantácie hematopoetických kmeňových buniek. Príkladmi týchto závažných vírusových infekcií sú infekcie spôsobené herpesvírusmi (cytomegalovírus, varicella zoster vírus a herpes simplex vírus), JC vírusom (PML), enterovírusom (meningoencefalitída) a vírusom hepatitídy C (pozri časť 4.4). Z klinických skúšaní boli opakovane hlásené aj prípady smrteľnej PML, ktoré nastali po progresii ochorenia a opakovanej liečbe. Boli hlásené prípady reaktívacie hepatitídy B, pričom väčšina z nich bola u pacientov, ktorí dostávali MabTheru v kombinácii s cytotoxickou chemoterapiou. U pacientov s Kaposiho sarkómom, ktorí sa liečili MabTherou, sa pozorovala progresia Kaposiho sarkómu. Tieto prípady sa vyskytli v neschválených indikáciach a väčšina pacientov bola HIV pozitívna.

Nežiaduce hematologické reakcie

V klinických skúšaníach s MabTherou v monoterapii, ktorá sa podávala 4 týždne, sa vyskytli u malej časti pacientov hematologické poruchy a zvyčajne boli mierne a reverzibilné. Závažná (stupeň 3/4) neutropénia bola hlásená u 4,2 % pacientov, anémia u 1,1 % a trombocytopenia u 1,7 % pacientov. V porovnaní s pozorovaním bola počas udržiavacej liečby MabTherou do 2 rokov hlásená vyššia incidencia leukopénie (5 % vs. 2 %, stupeň 3/4) a neutropénie (10 % vs. 4 %, stupeň 3/4). Incidencia trombocytopenie bola nízka (< 1 %, stupeň 3/4) a neodlišovala sa medzi liečebnými skupinami. Počas liečby boli v štúdiách s MabTherou v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní so samotnou chemoterapiou obvykle hlásené s vyššími frekvenciami leukopénia stupňa 3/4 (R-CHOP 88 % vs. CHOP 79 %), neutropénia (R-CVP 24 % vs. CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs. CHOP 88 %). Avšak vyššia incidencia neutropénie u pacientov liečených MabTherou a chemoterapiou sa nespájala s vyššou incidenciou infekcií a nákaz v porovnaní s pacientmi liečenými samotnou chemoterapiou. Pre incidencia anémie neboli hlásené žiadne rozdiely. Bolo hlásených niekoľko prípadov neskoršej neutropénie, ktorá sa vyskytovala viac ako štyri týždne po poslednej infúzii MabThery.

V štúdiách s MabTherou u pacientov s Waldenstromovou makroglobulinémiou sa po začatí liečby pozorovali prechodné vzostupy hladiny IgM v sére, ktoré môžu byť spojené s hyperviskozitou a súvisiacimi príznakmi. Prechodne zvýšená hladina IgM zvyčajne klesla minimálne na východiskovú hladinu v priebehu 4 mesiacov.

Kardiovaskulárne nežiaduce reakcie

Počas klinických skúšaní s MabTherou v monoterapii boli u 18,8 % pacientov hlásené kardiovaskulárne reakcie, pričom najčastejšie hlásenými príhodami boli hypotenzia a hypertenzia. Počas infúzie boli hlásené prípady arytmie stupňa 3 alebo 4 (vrátane ventrikulárnej a supraventrikulárnej tachykardie) a angina pectoris. Počas udržiavacej liečby bola incidencia kardiálnych porúch stupňa 3/4 porovnateľná medzi pacientmi liečenými MabTherou a pozorovaním. Kardiálne príhody boli hlásené ako závažné nežiaduce reakcie (vrátane fibrilácie predsiení, infarktu myokardu, zlyhania ľavej srdcovej komory, ischémie myokardu) u 3 % pacientov liečených MabTherou v porovnaní s < 1 % na pozorovaní. V štúdiách hodnotiacich MabTheru v kombinácii s chemoterapiou bola incidencia kardiálnych arytmií stupňa 3 a 4, hlavne supraventrikulárnych arytmií ako tachykardia a predsieňový flutter/fibrilácia, vyššia v skupine R-CHOP (14 pacientov, 6,9 %) v porovnaní so skupinou CHOP (3 pacienti, 1,5 %). Všetky tieto arytmie sa vyskytli buď v súvislosti s infúziou MabThery, alebo boli spojené s predispozičnými faktormi ako horúčka, infekcia, akútny infarkt myokardu alebo predchádzajúcim ochorením dýchacích ciest alebo kardiovaskulárnym ochorením. Medzi skupinami R-CHOP a CHOP sa nepozoroval žiaden rozdiel v incidencii kardiálnych príhod stupňa 3 a 4 vrátane srdcového zlyhania, poškodenia myokardu a manifestácií ischemickej choroby srdca.

Respiračný systém

Boli hlásené prípady intersticiálnej pľúcnej choroby, niektoré boli smrteľné.

Neurologické poruchy

Počas obdobia liečby (fáza indukčnej liečby zahŕňala R-CHOP počas najviac ôsmich cyklov) sa u štyroch pacientov (2 %) liečených R-CHOP, všetci s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, zaznamenali počas prvého liečebného cyklu tromboembolické cerebrovaskulárne príhody. Pri iných tromboembolických príhodách nebol medzi liečenými skupinami žiaden rozdiel. Naproti tomu v skupine CHOP sa u troch pacientov (1,5 %) zaznamenali cerebrovaskulárne príhody, pričom sa všetky vyskytli počas obdobia sledovania.

Boli hlásené prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES) / syndrómu reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS). Prejavy a príznaky zahŕňali zrakové poruchy, bolesti hlavy, kŕče a zmenený duševný stav, so sprievodnou hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu. Z nahlásených prípadov boli rozpoznané rizikové faktory vzniku PRES/RPLS vrátane pacientovho základného ochorenia, hypertenzie, imunosupresívnej liečby a/alebo chemoterapie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

U pacientov, ktorí dostávali MabTheru na liečbu non-Hodgkinovho lymfómu (NHL), sa pozorovala gastrointestinálna perforácia, ktorá v niektorých prípadoch viedla k úmrtiu. Vo väčšine týchto prípadov sa MabThera podávala s chemoterapiou.

Hladiny IgG

V klinickom skúšaní hodnotiacom udržiavaciu liečbu MabTherou pri relabujúcom/refraktérnom folikulovom lymfóme boli priemerné hladiny IgG po indukčnej liečbe pod dolnou hranicou referenčného rozpätia (Lower Limit of Normal, LLN) (< 7 g/l) v oboch, observovanej skupine a v skupine s MabTherou. V observovanej skupine sa priemerná hladina IgG následne zvýšila nad LLN, ale v skupine s MabTherou zostala nemenná. Pomer pacientov s hladinami IgG pod LLN bol približne 60 % v skupine s MabTherou počas liečebného obdobia 2 rokov, zatiaľ čo v skupine s pozorovaním sa znížil (36 % po 2 rokoch).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm, niektoré so smrteľným koncom, boli hlásené veľmi zriedkavo.

Subpopulácie pacientov - MabThera v monoterapii

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov):

Výskyt nežiaducich reakcií všetkých stupňov a nežiaducich reakcií stupňa 3/4 u starších osôb bol podobný v porovnaní s mladšími pacientmi (vo veku menej ako 65 rokov).

Pacienti s rozsiahlym ochorením:

U pacientov s rozsiahlym ochorením bol vyšší výskyt nežiaducich reakcií stupňa 3/4 ako u pacientov bez rozsiahleho ochorenia (25,6 % vs. 15,4 %). Výskyt nežiaducich reakcií akéhokoľvek stupňa bol podobný v týchto dvoch skupinách.

Opakovaná liečba:

Percento pacientov, u ktorých boli hlásené nežiaduce reakcie počas opakovanej liečby s ďalšími cyklami MabThery bolo podobné ako percento pacientov, u ktorých boli hlásené nežiaduce reakcie po iniciácii liečby (nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa a stupňa 3/4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Z klinických skúšaní s ľuďmi sú k dispozícii obmedzené skúsenosti s podávaním dávok vyšších ako je schválená dávka intravenózne formy MabThery. Najvyššia intravenózna dávka MabThery doteraz testovaná u ľudí je 5 000 mg (2 250 mg/m²), ktorá bola testovaná v štúdiu s postupným zvyšovaním dávky u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou. Nezistili sa žiadne ďalšie zistenia ohľadom bezpečnosti.

U pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu, sa má podávanie infúzie okamžite prerušiť a majú sa starostlivo sledovať.

Trom pacientom v klinickom skúšaní SABRINA (BO22334) so subkutánnou formou MabThery bola neúmyselne podaná subkutánnu formu intravenózne v maximálnej dávke 2 780 mg rituximabu bez toho, že by to spôsobilo nežiaduci účinok.

Pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu alebo k chybnému podaniu MabThery, treba starostlivo sledovať.

Po uvedení lieku na trh bolo hlásených päť prípadov predávkovania MabTherou. V troch prípadoch neboli hlásené nežiaduce udalosti. Dve hlásené nežiaduce udalosti boli chrípke podobné symptómy pri dávke 1,8 mg rituximabu a smrteľné respiračné zlyhanie pri dávke 2 g rituximabu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FA01

Subkutánnu formu MabThery obsahuje rekombinantnú ľudskú hyaluronidázu (rHuPH20), enzým používaný na zvýšenie disperzie a absorpcie súbežne podávaných látok, keď sa podávajú subkutánne.

Mechanizmus účinku

Rituximab sa špecificky viaže na transmembránový antigén, CD20, ktorý je neglykozylovaným fosfoproteínom, ktorý sa nachádza na pre-B (nezrelých B) a zrelých B lymfocytoch. Antigén je exprimovaný na > 95 % všetkých B-bunkových non-Hodgkinových lymfómoch.

CD20 sa nachádza na oboch normálnych aj nádorových B-bunkách, ale nie na kmeňových hematopoetických bunkách, pro-B-bunkách, normálnych plazmatických bunkách alebo na bunkách iných normálnych tkanív. Tento antigén sa po väzbe s protilátkou neinternalizuje a neodstraňuje sa z bunkového povrchu. CD20 necirkuluje v plazme ako voľný antigén, a preto nesúťaž o väzbu s protilátkami.

Fab doména rituximabu sa viaže na CD20 antigén na B-lymfocytoch a Fc doména môže spustiť funkcie imúnneho efektora, čo vedie k lýze B-buniek. Možnými mechanizmami cytolyzy sú cytotoxicita závislá od komplementu (CDC), ktorá vyplýva z väzby C1q a cytotoxicita závislá od protilátky (ADCC), ktorá je sprostredkovaná jedným alebo viacerými receptormi Fc γ na povrchu granulocytov, makrofágov a NK buniek. Dokázalo sa, že rituximab, ktorý sa viaže na CD20 antigén na B-lymfocytoch, indukuje smrť buniek prostredníctvom apoptózy.

Farmakodynamické účinky

Po podaní prvej dávky MabThery klesol počet periférnych B-buniek pod normálnu hodnotu. U pacientov, ktorí sa liečili na hematologické malignity, sa obnova B-buniek začala v priebehu 6 mesiacov po liečbe a zvyčajne sa do normálnych hodnôt vrátili v priebehu 12 mesiacov (až do mediánu času zotavenia 23 mesiacov po skončení indukčnej liečby) po ukončení liečby, hoci u niektorých pacientov to môže trvať aj dlhšie. U pacientov s reumatoidnou artritídou sa pozorovala deplécia B-buniek v periférnej krvi bezprostredne po podaní dvoch 1 000 mg infúzií MabThery s odstupom 14 dní. Počet B-buniek v periférnej krvi sa začal zvyšovať od 24. týždňa a repopulácia bola evidentná u väčšiny pacientov v 40. týždni, či už sa MabThera podávala v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť a bezpečnosť subkutánnej formy MabThery pri non-Hodgkinovom lymfóme

Klinická účinnosť a bezpečnosť subkutánnej formy MabThery pri non-Hodgkinovom lymfóme sú založené na údajoch z klinického skúšania fázy III (SABRINA BO22334) u pacientov s folikulovým lymfómom (FL) a z klinického skúšania fázy Ib zameraného na zistenie optimálnej dávky/potvrdenie optimálnej dávky (SparkThera BP22333) u pacientov s FL. Výsledky z klinického skúšania BP22333 sú uvedené v časti 5.2.

Klinické skúšanie BO22334 (SABRINA)

Medzinárodné, multicentrické, randomizované, kontrolované, otvorené klinické skúšanie fázy III s dvoma štádiami sa uskutočnilo u pacientov s dovtedy neliečeným folikulovým lymfómom so zameraním sa na preskúmanie noninferiority farmakokinetického profilu, spolu s účinnosťou a bezpečnosťou subkutánnej formy MabThery v kombinácii s CHOP alebo CVP v porovnaní s intravenóznou formou MabThery v kombinácii s CHOP alebo CVP.

Cieľom prvého štádia bolo stanoviť subkutánnu dávku rituximabu, ktorá vedie k porovnateľným minimálnym koncentráciám (C_{trough}) v sére po podaní subkutánnej formy MabThery v porovnaní s intravenóznou formou MabThery, keď sa podáva ako súčasť indukčnej liečby raz za 3 týždne (pozri časť 5.2). V 1. štádiu boli zaradení dovtedy neliečení pacienti ($n = 127$) s CD20 pozitívnym, folikulovým lymfómom (FL) stupňa malignity 1, 2 alebo 3a.

Cieľom druhého štádia bolo poskytnúť dodatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti subkutánneho rituximabu v porovnaní s intravenóznym rituximabom použitím 1400 mg subkutánnej dávky stanovenej v 1. štádiu. Dovtedy neliečení pacienti s CD20 pozitívnym, folikulovým lymfómom stupňa malignity 1, 2 alebo 3a (n = 283) boli zaradení do druhého štádia.

Celkový dizajn štúdie bol identický v oboch štádiách a pacienti boli randomizovaní do nasledujúcich dvoch liečebných skupín:

- Subkutánna forma MabThery (n = 205): prvý cyklus s intravenóznou formou MabThery a 7 cyklov so subkutánnou formou MabThery v kombinácii s celkovo 8 cyklami CHOP alebo CVP chemoterapie podávanej raz za 3 týždne.

Intravenózna forma MabThery sa používala v štandardnej dávke 375 mg/m² plochy povrchu tela.

Subkutánna forma MabThery sa podávala vo fixnej dávke 1 400 mg.

Pacienti, ktorí dosiahli aspoň čiastočnú odpoveď na liečbu (partial response, PR), následne podstúpili udržiavaciu liečbu subkutánnou formou MabThery podávanou raz za 8 týždňov počas 24 mesiacov.

- Intravenózna forma MabThery (n = 205): 8 cyklov s intravenóznou formou MabThery v kombinácii s celkovo 8 cyklami CHOP alebo CVP chemoterapie podávanej raz za 3 týždne. Intravenózna forma MabThery sa používala v štandardnej dávke 375 mg/m².

Pacienti, ktorí dosiahli aspoň PR, následne podstúpili udržiavaciu liečbu intravenóznou formou MabThery podávanou raz za 8 týždňov počas 24 mesiacov.

Kľúčové výsledky účinnosti u 410 pacientov zaradených do súhrnnej analýzy štádií 1 a 2 skúšania SABRINA sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Výsledky účinnosti pre skúšanie SABRINA (BO22334) (Intent to treat Population)

		Súhrn štádií 1 & 2 N = 410	
		Rituximab intravenózna forma (n = 205)	Rituximab subkutánna forma (n = 205)
ORR^a	Bodový odhad	84,9 % (n = 174)	84,4 % (n = 173)
	95 % IS	[79,2 %; 89,5 %]	[78,7 %; 89,1 %]
CRR^a	Bodový odhad	31,7 % (n = 65)	32,2 % (n = 66)
	95 % IS	[25,4 %; 38,6 %]	[25,9 %; 39,1 %]
PFS^b	Podiel udalostí s PFS	34,6 % (n = 71)	31,7 % (n = 65)
	Pomer rizík (95 % IS)	0,90 [0,64 %, 1,26 %]	

ORR – Celková miera odpovede na liečbu

CRR – Miera úplnej odpovede

PFS – Prežívanie bez progresie ochorenia (podiel udalostí progresie/relapsov alebo smrť z akejkoľvek príčiny)

^a – na konci indukcie

^b – počas finálnej analýzy (medián sledovania 58 mesiacov)

Prieskumné analýzy preukázali, že miera odpovede na liečbu v podskupinách podľa BSA, podanej chemoterapie a pohlavia sa výrazne nelíšil od ITT populácie.

Imunogenicita

Údaje z programu klinického vývoja subkutánnej formy MabThery naznačujú, že tvorba protilátok proti rituximabu po subkutánnom podávaní je porovnateľná s tou, ktorá sa pozoruje po intravenóznom podávaní. V klinickom skúšaní SABRINA (BO22334) bol výskyt liečbou vyvolanej/zvýšenej tvorby protilátok proti rituximabu nízky a podobný v skupinách s intravenóznym podávaním a so subkutánnym podávaním (1,9 % vs 2 % v danom poradí). Výskyt liečbou vyvolanej/zvýšenej tvorby protilátok rHuPH20 bol 8 % v skupine s intravenóznym podávaním v porovnaní s 15 % v skupine so subkutánnym podávaním a žiadny z pacientov, u ktorého bola zistená pozitivita protilátok proti rHuPH20, nemal prítomné neutralizujúce protilátky.

Celkový podiel pacientov, u ktorých sa zistila prítomnosť protilátok proti rHuPH20, zostal spravidla nemenný počas obdobia sledovania v oboch skupinách.. Klinický význam tvorby protilátok proti rituximabu alebo protilátok proti rHuPH20 po liečbe subkutánnou formou MabThery nie je známy. Nezistil sa žiadny zjavný vplyv prítomnosti protilátok proti rituximabu alebo protilátok proti rHuPH20 na bezpečnosť alebo účinnosť.

Klinická účinnosť a bezpečnosť koncentrátu na infúzny roztok MabThery pri non-Hodgkinovom lymfóme

Folikulový lymfóm

Iniciálna liečba, v kombinácii s chemoterapiou

V otvorenom randomizovanom klinickom skúšaní bol celkový počet 322 doteraz neliečených pacientov s folikulovým lymfómom, ktorí boli randomizovaní buď na prijímanie CVP chemoterapie (cyklofosamid 750 mg/m², vinkristín 1,4 mg/m² až do maxima 2 mg v . deň, a prednizolón 40 mg/m²/deň od 1. - 5. dňa) každé 3 týždne počas 8 cyklov, alebo MabThery 375 mg/m² v kombinácii s CVP (R-CVP). MabThera sa podávala v prvý deň každého liečebného cyklu. Liečbu dostávalo spolu 321 pacientov (162 R-CVP, 159 CVP), pričom boli analyzovaní vzhľadom na účinnosť. Medián sledovania pacientov bol 53 mesiacov. Liečba R-CVP viedla k významnému prínosu oproti CVP vzhľadom na primárny koncový ukazovateľ, čas do zlyhania liečby (27 mesiacov oproti 6,6 mesiaca, $p < 0,0001$, log-rank test). Pomer pacientov s nádorovou odpoveďou (CR, CRu, PR) bol výrazne vyšší ($p < 0,0001$, test χ^2) v skupine R-CVP (80,9 %) v porovnaní so skupinou CVP (57,2 %). Liečba s R-CVP v porovnaní s CVP signifikantne predĺžila čas do progresie ochorenia alebo úmrtia, a to na 33,6 mesiaca pri R-CVP oproti 14,7 mesiaca pri CVP ($p < 0,0001$, log-rank test). Priemerná dĺžka odpovede v skupine R-CVP bola 37,7 mesiaca a v skupine CVP bola 13,5 mesiaca ($p < 0,0001$, log-rank test).

Rozdiel medzi liečebnými skupinami z hľadiska celkového prežívania dokazuje významný klinický rozdiel ($p = 0,029$, log-rank test stratifikovaný podľa centra): počet prežívajúcich v 53. mesiaci bol 80,9 % pacientov v skupine R-CVP v porovnaní so 71,1 % pacientov v skupine CVP.

Výsledky z troch ďalších randomizovaných klinických skúšaní s použitím MabThery v kombinácii s iným režimom chemoterapie ako CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferón- α) tiež ukazujú signifikantné zlepšenie miery odpovede na liečbu, časovo závislých parametrov ako aj celkového prežívania. Kľúčové výsledky zo všetkých štyroch klinických skúšaní sú zhrnuté v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Súhrn kľúčových výsledkov zo štyroch randomizovaných klinických skúšaní fázy III hodnotiacich prínos MabThery a rôznych chemoterapeutických režimov pri folikulovom lymfóme

Klinické skúšanie	Liečba, N	Medián FU, mesiace	ORR, %	CR, %	Medián TTF/PFS/ EFS mesiace	Dosiahnuté OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medián TTP: 14,7 33,6 P < 0,0001	53 mesiacov 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medián TTF: 2,6 roka Nebol dosiahnutý p < 0,001	18 mesiacov 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Medián PFS: 28,8 Nebol dosiahnutý p < 0,0001	48 mesiacov 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Medián EFS: 36 Nebol dosiahnutý p < 0,0001	42 mesiacov 84 91 p = 0,029

EFS – prežívanie bez udalostí

TTP – čas do progresie ochorenia alebo úmrtia

PFS – prežívanie bez progresie ochorenia

TTF – čas do zlyhania liečby

OS výskyt – čas prežitia počas trvania analýzy

Udržiavacia liečba

Doteraz neliečený folikulový lymfóm

Na prospektívnom, otvorenom, medzinárodnom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy III sa zúčastnilo 1 193 pacientov s doteraz neliečeným pokročilým folikulovým lymfómom, ktorí dostali indukčnú liečbu R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) alebo R-FCM (n = 44), podľa voľby skúšajúceho lekára. Celkovo 1 078 pacientov odpovedalo na indukčnú liečbu, z nich 1 018 bolo randomizovaných na udržiavaciu liečbu MabTherou (n = 505) alebo na pozorovanie (n = 513). Obidve tieto liečebné skupiny boli dobre vyvážené vzhľadom na východiskové charakteristiky a štádium ochorenia. Udržiavacia liečba MabTherou pozostávala z jednorazovej infúzie MabThery v dávke 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podávala každé 2 mesiace až do progresie ochorenia alebo maximálne po obdobie dvoch rokov.

Vopred definovaná primárna analýza bola vykonaná pri mediáne času sledovania 25 mesiacov od randomizácie. Udržiavacia liečba MabTherou viedla ku klinicky relevantnému a štatisticky významnému zlepšeniu v primárnom koncovom ukazovateli prežívania bez progresie ochorenia (PFS) hodnotenom skúšajúcim lekárom v porovnaní s pozorovanou skupinou pacientov s doteraz neliečeným folikulovým lymfómom (tabuľka 4).

V primárnej analýze sa tiež pozorovalo významné zlepšenie pri udržiavacej liečbe MabTherou v sekundárnych koncových ukazovateľoch prežívania bez udalostí (EFS), času do nasadenia najbližšej liečby lymfómu (TNLT), času do najbližšej chemoterapie (TNCT) a celkovej miery odpovede (ORR) (tabuľka 4).

Údaje z predĺženého obdobia následného sledovania (follow-up) pacientov v štúdií (s mediánom následného sledovania 9 rokov) potvrdili dlhodobý prínos udržiavacej liečby MabTherou v zmysle PFS, EFS, TNLT a TNCT (tabuľka 4).

Tabuľka 4 Prehľad výsledkov účinnosti udržiavacej liečby MabTherou v porovnaní s výsledkami pozorovania z primárnej, protokolom stanovenej analýzy a s výsledkami následného sledovania (follow-up) s mediánom trvania 9 rokov (finálna analýza)

	Primárna analýza (medián FU: 25 mesiacov)		Finálna analýza (medián FU: 9 rokov)	
	Pozorovanie n=513	MabThera n=505	Pozorovanie n=513	MabThera n=505
Primárna účinnosť				
Prežívanie bez progresie ochorenia (medián)	NR	NR	4,06 roka	10,49 roka
Log-rank p hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Štatistická miera rizika (Hazard Ratio) (95 % IS)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
Zníženie rizika	50 %		39 %	
Sekundárna účinnosť				
Celkové prežívanie (medián)	NR	NR	NR	NR
Log-rank p hodnota	0,7246		0,7948	
Štatistická miera rizika (Hazard Ratio) (95 % IS)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
Zníženie rizika	11 %		-6 %	
Prežívanie bez udalosti (medián)	38 mesiacov	NR	4,04 roka	9,25 roka
Log-rank p hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Štatistická miera rizika (Hazard Ratio) (95 % IS)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
Zníženie rizika	46 %		36 %	
TNLT (medián)	NR	NR	6,11 roka	NR
Log-rank p hodnota	0,0003		< 0,0001	
Štatistická miera rizika (Hazard Ratio) (95 % IS)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
Zníženie rizika	39 %		34 %	
TNCT (medián)	NR	NR	9,32 roka	NR
Log-rank p hodnota	0,0011		0,0004	
Štatistická miera rizika (Hazard Ratio) (95 % IS)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
Zníženie rizika	40 %		39 %	
Celková miera odpovede* p hodnota podľa chi-kvadrátového testu	55 %	74 %	61 %	79 %
Pravdepodobnosť výskytu (95 % IS)	< 0,0001		< 0,0001	
	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Miera úplnej odpovede (CR/CRu) * p hodnota podľa chi-kvadrátového testu	48 %	67 %	53 %	72 %
Pravdepodobnosť výskytu (95 % IS)	< 0,0001		< 0,0001	
	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* na konci udržiavacieho obdobia/obdobia pozorovania; výsledky finálnej analýzy založené na mediáne následného sledovania v trvaní 73 mesiacov.

FU: (follow-up) následné sledovanie; NR: (not reached) nedosiahnuté v čase uzávierky zberu klinických údajov, TNCT: čas do najbližšej chemoterapie; TNLT: čas do najbližšej liečby lymfómu

Udržiavacia liečba MabTherou bola konzistentne prínosná vo všetkých skúmaných podskupinách: pohlavie (muž, žena), vek (< 60 rokov, ≥ 60 rokov), FLIPI skóre (≤ 1, 2 alebo ≥ 3), indukčná liečba (R-CHOP, R-CVP alebo R-FCM) a bez ohľadu na kvalitu odpovede na indukčnú liečbu (CR/CRu alebo PR). Prieskumné analýzy ukázali menej významný prínos udržiavacej liečby u starších pacientov (> 70 rokov) avšak u malej skupiny.

Relabujúci/refraktérny folikulový lymfóm

V prospektívnom, otvorenom, medzinárodnom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy III boli 465 pacienti s relabujúcim/refraktérnym folikulovým lymfómom v prvej fáze randomizovaní na indukčnú liečbu buď CHOP (cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín, prednizolón; n = 231), alebo na MabTheru a CHOP (R-CHOP, n = 234). Obidve liečebné skupiny boli dobre vyvážené vzhľadom na charakteristiky ochorenia vo východiskovom bode a stav ochorenia. Celkovo 334 pacienti, ktorí dosiahli úplnú alebo čiastočnú remisiu po indukčnej liečbe, boli v druhej fáze randomizovaní na udržiavaciu liečbu MabTherou (n = 167), alebo na pozorovanie (n = 167). Udržiavacia liečba MabTherou pozostávala z jednorazovej infúzie MabThery v dávke 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podávala každé 3 mesiace až do progresie ochorenia alebo maximálne počas obdobia dvoch rokov.

Konečná analýza účinnosti zahŕňala všetkých pacientov randomizovaných do oboch častí klinického skúšania. Po priemernom čase sledovania v dĺžke 31 mesiacov pre pacientov randomizovaných do indukčnej fázy, R-CHOP významne zlepšila výsledok pacientov s relabujúcim /refraktérnym folikulovým lymfómom v porovnaní s CHOP (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5 Indukčná fáza: prehľad výsledkov účinnosti pre CHOP oproti R-CHOP (priemerný čas sledovania v dĺžke 31 mesiacov)

	CHOP	R-CHOP	p-hodnota	Zníženie rizika ¹⁾
Primárna účinnosť				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	Na
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	Na
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	Na

¹⁾ Odhady sa vypočítali podľa hazard ratio

²⁾ Posledná odpoveď nádoru na liečbu zhodnotená skúšajúcim. "Primárnym" štatistickým testom pre "odpoveď" bol test trendu CR oproti PR oproti chýbajúcej odpovedi (p < 0,0001)

Skratky: Na: nie je k dispozícii; ORR: celková miera odpovede; CR:kompletná remisa; PR: parciálna remisia

U pacientov, ktorí boli randomizovaní do udržiavacej fázy klinického skúšania, bol priemerný čas sledovania 28 mesiacov od randomizácie do udržiavacej liečby. Udržiavacia liečba MabTherou viedla ku klinicky relevantnému a štatisticky významnému zlepšeniu v primárnom koncovom ukazovateli, PFS (čas od randomizácie udržiavacej liečby do relapsu, progresie ochorenia alebo úmrtia), v porovnaní so samotným pozorovaním (p < 0,0001, log-rank test). Priemerné PFS bolo 42,2 mesiaca v skupine s udržiavacou liečbou MabTherou v porovnaní so 14,3 mesiaca v skupine s pozorovaním. Riziko výskytu progresívneho ochorenia alebo úmrtia sa pri vyhodnotení Coxovou regresnou analýzou znížilo o 61 % pri udržiavacej liečbe MabTherou v porovnaní s pozorovaním (95% IS; 45 % - 72 %). Odhadovaná miera chýbajúcej progresie podľa Kaplan-Meiera v 12. mesiaci bola 78 % v skupine s udržiavacou liečbou MabTherou oproti 57 % v skupine s pozorovaním. Analýza celkového prežívania potvrdila významný prínos udržiavacej liečby MabTherou oproti pozorovaniu (p = 0,0039, log-rank test). Udržiavacia liečba MabTherou znížila riziko úmrtia o 56 % (95% IS; 22 % - 75 %).

Tabuľka 6 Udržiavacia fáza: prehľad výsledkov účinnosti MabThery oproti pozorovaniu (priemerný čas sledovania v dĺžke 28 mesiacov)

Parameter účinnosti	Kaplanov-Meierov odhad priemerného času do udalosti (mesiace)			Zníženie rizika
	Pozorovanie (n = 167)	MabThera (n = 167)	Log-Rank p hodnota	
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Celkové prežívanie	NR	NR	0,0039	56 %
Čas do nasadenia novej liečby lymfómu	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Prežívanie bez ochorenia ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Analýza podskupiny 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: nedosiahnuté; ^a: týka sa len pacientov, ktorí dosiahli CR

Prínos udržiavacej liečby MabTherou bol potvrdený vo všetkých analyzovaných podskupinách, bez ohľadu na režim indukčnej liečby (CHOP alebo R-CHOP) alebo na kvalitu odpovede na indukčnú liečbu (CR alebo PR) (tabuľka 6). Udržiavacia liečba MabTherou významne predĺžila priemerné PFS u pacientov, ktorí odpovedali na indukčnú liečbu CHOP (priemerné PFS 37,5 mesiaca oproti 11,6 mesiaca, $p < 0,0001$) ako aj u tých, ktorí odpovedali na indukciu R-CHOP (priemerné PFS 51,9 mesiaca oproti 22,1 mesiaca, $p = 0,0071$). Aj keď boli podskupiny malé, udržiavacia liečba MabTherou poskytla významný prínos v zmysle celkového prežívania u pacientov, ktorí odpovedali na CHOP aj u pacientov, ktorí odpovedali na R-CHOP, aj keď na potvrdenie tohto zistenia je potrebné dlhšie sledovanie.

Difúzny B-vel'kobunkový non-Hodgkinov lymfóm

V randomizovanom, otvorenom klinickom skúšaní dostávalo celkovo 399 doteraz neliečených starších pacientov (vek 60 až 80 rokov) s difúznym B-vel'kobunkovým NHL štandardnú CHOP chemoterapiu (cyklofosamid 750 mg/m², doxorubicín 50 mg/m², vinkristín 1,4 mg/m² až do maxima 2 mg v 1. deň a prednizolón 40 mg/m²/deň počas 1. - 5. dňa) každé 3 týždne počas 8 cyklov, alebo MabTheru 375 mg/m² a CHOP (R-CHOP). MabThera sa podávala v prvý deň liečebného cyklu.

Konečná analýza účinnosti zahŕňala všetkých randomizovaných pacientov (197 CHOP, 202 R-CHOP) a priemerná doba sledovania bola približne 31 mesiacov. Tieto dve liečebné skupiny boli dobre vyvážené vzhľadom na charakteristiky ochorenia vo východiskovom bode a stav ochorenia. Konečná analýza potvrdila, že liečba R-CHOP bola spojená s klinicky významným a štatisticky významným zlepšením, čo sa týka doby prežívania bez udalostí (primárny parameter účinnosti; za udalosti sa považovalo úmrtie, relaps alebo progresia lymfómu alebo nasadenie novej liečby lymfómu) ($p = 0,0001$). Kaplanove-Meierove odhady priemernej doby prežívania bez udalostí boli 35 mesiacov v skupine R-CHOP v porovnaní s 13 mesiacmi v skupine CHOP, čo predstavuje zníženie rizika

o 41 %. Po 24 mesiacoch odhady celkového prežívania tvorili 68,2 % v skupine R-CHOP v porovnaní s 57,4 % v skupine CHOP. Následná analýza doby celkového prežívania pri priemernej dobe sledovania 60 mesiacov potvrdila úžitok liečby R-CHOP v porovnaní s CHOP ($p = 0,0071$), čo predstavuje zníženie rizika o 32 %.

Analýza všetkých sekundárnych parametrov (miera odpovede, prežívanie bez progresie ochorenia, prežívanie bez ochorenia, dĺžka odpovede) potvrdila liečebný účinok R-CHOP v porovnaní s CHOP. Miera úplnej odpovede po 8 cykloch bola 76,2 % v skupine R-CHOP a 62,4 % v skupine CHOP ($p = 0,0028$). Riziko progresie ochorenia sa znížilo o 46 % a riziko relapsu o 51 %.

Vo všetkých podskupinách pacientov (pohlavie, vek, IPI upravené vzhľadom na vek, stupeň podľa Ann Arbor, ECOG, β -2-mikroglobulín, LDH, albumín, B-príznaky, rozsiahle ochorenie, extranodálne miesta, postihnutie kostnej drene) miera rizika pre prežívanie bez udalostí a pre celkové prežívanie (R-CHOP v porovnaní s CHOP) bola nižšia ako 0,83 pre R-CHOP a 0,95 pre CHOP. Liečba R-CHOP bola spojená so zlepšením výsledkov pre vysokorizikových i nízkorizikových pacientov podľa IPI upraveného vzhľadom na vek.

Klinické laboratórne nálezy

Zo 67 pacientov, ktorí boli vyšetrení na prítomnosť HAMA, ani jeden nevykazoval odpoveď na liečbu. Z 356 pacientov, ktorí boli vyšetrení na prítomnosť ADA, bolo 1,1 % (4 pacienti) pozitívnych.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s rituximabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s folikulovým lymfómom. Informáciu o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetika rituximabu po podaní jednorazovej dávky subkutánnej MabThery 375 mg/m², 625 mg/ m² a 800 mg/ m² sa porovnala s intravenóznou MabTherou v dávke 375 mg/m² u pacientov s FL. Po subkutánnom podaní je absorpcia rituximabu pomalá a maximálne koncentrácie sa dosiahnu asi 3 dni po podaní. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa odhadla 64,6 % biologická dostupnosť. Expozícia rituximabu sa zvyšovala úmerne dávke v rozmedzí subkutánnej dávky od 375 mg/m² do 800 mg/m² subkutánne. Farmakokinetické parametre ako klírens, distribučný objem a eliminačný polčas boli pri oboch liekových formách porovnateľné.

Klinické skúšanie BP22333 (SparkThera)

Klinické skúšanie fázy Ib s dvoma štádiami skúmalo farmakokinetiku, bezpečnosť a tolerabilitu subkutánnej formy MabThery u pacientov s folikulovým lymfómom (FL) ako súčasť udržiavacej liečby. V 2. štádiu bola subkutánna forma MabThery vo fixnej dávke 1 400 mg podávaná formou subkutánnej injekcie počas udržiavacej liečby, po aspoň jednom cykle intravenóznou formou MabThery pacientom s FL, ktorí predtým odpovedali na indukčnú liečbu intravenóznou formou MabThery.

Porovnanie údajov o predpokladanom mediáne C_{max} pri subkutánnej a intravenóznou forme MabThery je zhrnuté v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Klinické skúšanie BP22333 (SparkThera): Absorpcia - farmakokinetické parametre s.c. MabThery v porovnaní s i.v. MabTherou

	Subkutánna MabThera	Intravenózna MabThera
Predpokladaný medián $C_{\max}$ (pri podávaní raz za 2 mesiace - q2m) $\mu\text{g/ml}$	201	209
Predpokladaný medián $C_{\max}$ (pri podávaní raz za 3 mesiace - q3m) $\mu\text{g/ml}$	189	184

Medián $T_{\max}$ pri subkutánnej forme MabThery bol približne 3 dni v porovnaní s $T_{\max}$ dosahovaným na konci alebo krátko pred koncom infúzie intravenózne formy.

Klinické skúšanie BO22334 (SABRINA)

Subkutánna forma MabThery vo fixnej dávke 1 400 mg bola subkutánne podávaná v 3-týždňových intervaloch počas 6 cyklov v rámci indukčnej liečby, po prvom cykle s intravenóznou formou MabThery, u dovtedy neliečených pacientov s FL v kombinácii s chemoterapiou. Hodnota $C_{\max}$ rituximabu v sére v 7. cykle bola medzi dvoma liečebnými skupinami podobná, pričom geometrický priemer (CV%) hodnôt bol 250,63 (19,01) $\mu\text{g/ml}$ pri intravenóznej (i.v.) forme a 236,82 (29,41) $\mu\text{g/ml}$ pri subkutánnej (s.c.) forme a výsledný pomer geometrických priemerov ($C_{\max, \text{s.c.}}/C_{\max, \text{i.v.}}$) bol 0,941 (90% IS: 0,872; 1,015).

Distribúcia/eliminácia

Geometrický priemer hodnôt C_{trough} a geometrický priemer hodnôt AUC_{τ} z klinických skúšaní BP22333 a BO22334 sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Distribúcia/eliminácia - farmakokinetické parametre subkutánnej MabThery v porovnaní s intravenóznou MabTherou

Klinické skúšanie BP22333 (SparkThera)				
	Geometrický priemer hodnoty C_{trough} (q2m) $\mu\text{g/ml}$	Geometrický priemer hodnoty C_{trough} (q3m) $\mu\text{g/ml}$	Geometrický priemer hodnoty AUC_{τ} 2. cyklus (q2m) $\mu\text{g.deň/ml}$	Geometrický priemer hodnoty AUC_{τ} 2. cyklus (q3m) $\mu\text{g.deň/ml}$
Subkutánna forma MabThery	32,2	12,1	5 430	5 320
Intravenózna forma MabThery	25,9	10,9	4 012	3 947
Klinické skúšanie BO22334 (SABRINA)				
	Geometrický priemer hodnôt C_{trough} pred podaním dávky v 8. cykle $\mu\text{g/ml}$		Geometrický priemer hodnôt AUC v 7. cykle $\mu\text{g.deň/ml}$	
Subkutánna forma MabThery	134,6		3 778	
Intravenózna forma MabThery	83,1		2 734	

V populačnej farmakokinetickej analýze 399 pacientov s folikulovým lymfómom, ktorým bola podaná subkutánna a/alebo intravenózna MabThera, jednorazové alebo opakované infúzie MabThery v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou, boli populačné odhady hodnôt nešpecifického klírensu (CL_1), úvodného špecifického klírensu (CL_2), na ktorom sa pravdepodobne podieľali B-bunky alebo nádorová záťaž, a distribučného objemu v centrálnom kompartmente (V_1) takéto: 0,200 l/deň, 0,398 l/deň a 4,54 l, v uvedenom poradí. Odhadovaný medián terminálneho eliminačného polčasu subkutánnej formy MabThery bol 34 dní (rozmedzie 18,9 až 87,1 dňa). Súbor analyzovaných údajov obsahoval 8 163 kvantifikovateľných vzoriek od 399 pacientov, ktorým bol podaný s.c. a/alebo i.v. rituximab v klinickom skúšaní BO22334.

Osobitné skupiny pacientov

V klinickom skúšaní BO22334 bol v 7. cykle pozorovaný vplyv veľkosti plochy povrchu tela na pomer expozície subkutánne podávaného rituximabu v dávke 1 400 mg raz za 3 týždne a expozície i.v. rituximabu v dávke 375 mg/m² podávanej raz za 3 týždne, pričom pomer hodnôt C_{trough} bol 2,29; 1,31 a 1,41 u pacientov s malou, strednou a veľkou plochou povrchu tela (BSA), v danom poradí (malá BSA $\leq 1,70$ m²; $1,70$ m² < stredná BSA < $1,90$ m²; veľká BSA $\geq 1,90$ m²). Zodpovedajúce pomery hodnôt AUC τ boli 1,66; 1,17 a 1,32.

Nepreukázala sa klinicky významná závislosť farmakokinetiky rituximabu od veku a pohlavia.

Protilátky proti rituximabu sa zistili iba u 22 pacientov a nemali za následok žiadne klinicky významné zvýšenie klírensu v rovnovážnom stave.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dokázalo sa, že rituximab má vysokú špecifickosť pre CD20 antigén, ktorý sa nachádza na B-bunkách. V toxikologických štúdiách na makakoch sa nedokázal žiadny iný účinok okrem predpokladanej, farmakologicky navodenej deplécie B-buniek v periférnej krvi a lymfatickom tkanive.

Uskutočnili sa štúdie vývojovej toxicity na *makakoch* v dávkach až do 100 mg/kg (liečba počas 20. - 50. dňa tehotnosti) a nepreukázala sa toxicita rituximabu na plod. Avšak pozorovala sa farmakologická deplécia B-buniek závislá od dávky v lymfoidných orgánoch plodu, ktorá trvala postnatálne a bola sprevádzaná poklesom hladiny IgG u čerstvo narodených postihnutých mláďat. Počty B-buniek u týchto zvierat sa vrátili do normálnych hodnôt v priebehu 6 mesiacov po narodení a nezhoršili reakciu na imunizáciu.

Nevykonali sa štandardné testy na zisťovanie mutagenity, pretože uvedené testy nie sú pre túto molekulu relevantné. Nevykonali sa žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách na určenie možnej karcinogenity rituximabu.

Nevykonali sa žiadne špecifické štúdie na stanovenie vplyvu rituximabu alebo rHuPH20 na fertilitu. V štúdiách celkovej toxicity na makakoch sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na reprodukčné orgány samcov alebo samíc. Navyše sa nepreukázal žiaden vplyv rHuPH20 na kvalitu semena.

V štúdiách embryofetálneho vývoja na myšiach spôsobil rHuPH20 zníženie telesnej hmotnosti plodov a stratu zahniezdených vajíčok pri systémových expozíciách dostatočne prevyšujúcich terapeutickú expozíciu u ľudí.

Nie sú žiadne dôkazy o dysmorfogenéze (t.j. teratogenéze) vyplývajúcej zo systémovej expozície rHuPH20.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20)
Histidín
Histidínium-chlorid, monohydrát
Dihydrát α,α -trehalózy
Metionín
Polysorbát 80 (E433)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neboli pozorované žiadne inkompatibility medzi subkutánnou formou MabThery a polypropylénovým alebo polykarbonátovým materiálom injekčných striekačiek alebo prenosovými a injekčnými ihlami z nehrdzavejúcej ocele a polyetylénovými kónusovými uzávermi typu Luer.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená liekovka

3 roky

Liek po nariedení

Po prenose z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky je roztok subkutánnej formy MabThery fyzikálne a chemicky stabilný 48 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C a následne 8 hodín pri teplote 30 °C pri rozptýlenom dennom svetle.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, príprava lieku sa má vykonať za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I s butylkaučukovou zátkou s hliníkovou plombou a ružovým plastovým vyklápacím viečkom, ktorá obsahuje 1 400 mg/11,7 ml rituximabu.

Každá škatuľa obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

MabThera sa dodáva v sterilných, nepyrogénných injekčných liekovkách na jednorazové použitie bez obsahu konzervačných látok. Na prípravu MabThery použite sterilnú ihlu a injekčnú striekačku. Injekčné liekovky sú vybavené odlepovacou nálepkou s označením (sily) obsahu balenia, spôsobu podávania a indikácie. Táto nálepka sa má z injekčnej liekovky odlepiť a nalepiť na striekačku ešte pred použitím. Je nutné prísne dodržiavať nasledujúce body týkajúce sa použitia a likvidácie injekčných striekačiek a iných ostrých zdravotníckych predmetov:

- Injekčné ihly a injekčné striekačky sa nikdy nesmú používať opakovane.
- Vložte všetky použité injekčné ihly a injekčné striekačky do nádoby na ostré predmety (do odpadovej nádoby odolnej voči prepichnutiu).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/98/067/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. júna 1998
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. mája 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

MabThera 1 600 mg roztok na subkutánnu injekciu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 120 mg rituximabu.

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 600 mg/13,4 ml rituximabu.

Rituximab je génovým inžinierstvom pripravená chimérna myšia/ľudská monoklonálna protilátka, ktorá predstavuje glykozylovaný imunoglobulín s konštantnými časťami ľudského IgG1 a variabilnými sekvenciami myšieho ľahkého a ťažkého reťazca. Protilátka je vytvorená cicavčou (ovariálne bunky čínskeho škrečka) kultúrou bunkovej suspenzie a čistí sa afinitnou a iónomeničovou chromatografiou, vrátane špecifických postupov zameraných na inaktiváciu a odstránenie vírusov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číra až opalescenčná, bezfarebná až žltkastá tekutina s pH 5,2 - 5,8 a s osmolalitou 300 - 400 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

MabThera v kombinácii s chemoterapiou je indikovaná dospelým pacientom na liečbu doteraz neliečenej a relabujúcej/refraktérnej chronickej lymfocytovej leukémie (CLL). K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o účinnosti a bezpečnosti u pacientov, ktorí boli predtým liečení monoklonálnymi protilátkami vrátane MabThery, alebo u pacientov nereagujúcich na predchádzajúcu liečbu MabTherou a chemoterapiou.

Ďalšie informácie, pozri časť 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

MabThera sa má podávať pod starostlivým dohľadom skúseného zdravotníckeho pracovníka a v prostredí, kde sú okamžite dostupné prostriedky na úplnú resuscitáciu pacienta (pozri časť 4.4).

Premedikácia, ktorá pozostáva z antipyretika a antihistaminika, napr. z paracetamolu a difenhydramínu, sa má podať pred každým podaním MabThery.

Ak sa MabThera nepodáva v kombinácii s chemoterapiou, ktorá obsahuje glukokortikoid, má sa zväžiť premedikácia glukokortikoidmi.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka subkutánnej formy MabThery pre dospelých pacientov je subkutánnu injekcia s fixnou dávkou 1 600 mg bez ohľadu na plochu povrchu tela pacienta.

Pred začiatkom podávania subkutánných injekcií MabThery musia všetci pacienti vždy najprv dostať plnú dávku MabThery podanú intravenóznou infúziou, s použitím intravenózne formy MabThery. (pozri časť 4.4).

Pokiaľ nebolo možné podať pacientovi jednu plnú dávku MabThery intravenóznou infúziou pred prechodom na subkutánnu liečbu, v ďalších cykloch sa má pokračovať v podávaní intravenózne formy MabThery, pokým nebude úspešne podaná plná intravenózna dávka. K prechodu na liečbu subkutánnou formou MabThery preto môže dôjsť až v druhom alebo v ďalších cykloch liečby.

Je dôležité skontrolovať štítky na liekoch, aby sa zaistilo, že sa pacientovi podá správna lieková forma (intravenózna alebo subkutánná forma) a sila tak, ako je predpísané.

Subkutánná forma MabThery nie je určená na intravenózne podanie a má sa podávať len subkutánnou injekciou. Sila 1 600 mg je určená na subkutánne použitie len pri CLL.

U pacientov s CLL sa odporúča 48 hodín pred začiatkom liečby začať preventívne s dostatočnou hydratáciou a podávaním urikostatík, aby sa znížilo riziko vzniku syndrómu rozpadu tumoru. Pacientom s CLL, ktorí majú počet lymfocytov $> 25 \times 10^9/l$, sa odporúča krátko pred podaním MabThery podať intravenózne 100 mg prednizónu/prednizolónu, aby sa znížil výskyt a závažnosť akútnych reakcií na infúziu a/alebo syndrómu uvoľnenia cytokínov.

Odporúčaná dávka MabThery v kombinácii s chemoterapiou pre pacientov s doteraz neliečenou CLL a pre pacientov s relabujúcou/refraktérnou CLL je: intravenózna forma MabThery v dávke 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podá v 0. deň prvého liečebného cyklu, po ktorej nasleduje subkutánná forma MabThery podaná injekčne vo fixnej dávke 1 600 mg na cyklus v 1. deň každého ďalšieho cyklu (celkovo: v 6 cykloch). Chemoterapia sa má podať až po podaní MabThery.

Úpravy dávky počas liečby

Neodporúča sa úprava dávky MabThery. Ak sa MabThera podáva v kombinácii s chemoterapiou, má sa redukovať dávka chemoterapeutík štandardným spôsobom (pozri časť 4.8).

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť liečby MabTherou u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Staršie osoby

U starších pacientov vo veku 65 a viac rokov nie je potrebná úprava dávky.

Spôsob podávania

Subkutánne injekcie

Subkutánná forma MabThery 1 600 mg sa má podávať len ako subkutánná injekcia počas približne 7 minút. Hypodermická injekčná ihla musí byť nasadená na injekčnú striekačku bezprostredne pred podaním, aby sa predišlo možnému upchatiu ihly.

Subkutánná forma MabThery sa má vpichnúť subkutánne do brušnej steny a nikdy do miest, kde je koža červená, pomliaždená, citlivá, stvrdnutá alebo kde sú materské znamienka alebo jazvy.

K dispozícii nie sú údaje o aplikácii injekcie do iných miest tela, preto sa má aplikácia injekcií obmedziť na brušnú stenu.

Počas liečby subkutánnou formou MabThery sa majú iné lieky na subkutánne podanie prednostne podať do odlišných miest.

Ak sa podávanie injekcie preruší, môže sa znovu začať podávať do rovnakého miesta alebo sa môže použiť iné miesto, ak je to vhodné.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na myšie bielkoviny, hyaluronidázu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne, závažné infekcie (pozri časť 4.4).

Ťažko imunokompromitovaní pacienti.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Informácie poskytnuté v časti 4.4 sa týkajú použitia subkutánnej formy MabThery v schválených indikáciách *Liečba non-Hodgkinovho lymfómu* (1 400 mg sila) a *Liečba CLL* (1 600 mg sila). Informácie týkajúce sa iných indikácií si prečítajte v SmPC intravenózne formy MabThery.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Použitie MabThery môže súvisieť so zvýšeným rizikom progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML). Pacienti musia byť sledovaní v pravidelných intervaloch kvôli akýmkoľvek novým alebo zhoršujúcim sa neurologickým príznakom alebo prejavom, ktoré by mohli naznačovať PML. V prípade podozrenia na PML sa musí ďalšie podávanie lieku prerušiť, pokiaľ sa diagnóza PML nevytlúči. Lekár má zhodnotiť stav pacienta, či príznaky poukazujú na neurologickú dysfunkciu a v kladnom prípade posúdiť ich súvislosť s PML. Podľa klinickej indikácie sa má zvážiť konzultácia s neurológom.

Pri akýchkoľvek pochybnostiach sa majú zvážiť ďalšie vyšetrenia, vrátane magnetickej rezonancie, prednostne s kontrastom, vyšetrenia mozgovomiešneho moku (CSF) na JC vírusovú DNA a opakované neurologické vyšetrenia.

Lekár si musí obzvlášť všimnúť príznaky svedčiace o PML, ktoré si pacient nemusí uvedomovať (napr. kognitívne, neurologické alebo psychiatrické príznaky). Pacientovi sa má odporučiť, aby o liečbe informoval svojho partnera alebo osoby, ktoré sa o neho starajú, pretože tí si môžu všimnúť príznaky, ktoré pacient sám nezaznamená.

Ak dôjde k vzniku PML, podávanie MabThery sa musí trvalo ukončiť. Po rekonštitúcii imunitného systému u imunosuprimovaných pacientov s PML sa pozorovala stabilizácia alebo zlepšenie. Nie je známe, či včasná detekcia PML a ukončenie liečby MabTherou môže viesť k podobnej stabilizácii alebo zlepšeniu.

Reakcie súvisiace s infúziou/podávaním

MabThera je spojená s reakciami súvisiacimi s infúziou/podávaním, čo môže byť spôsobené uvoľnením cytokínov a/alebo iných chemických mediátorov. Syndróm uvoľnenia cytokínov môže byť klinicky nerozoznateľný od akútnych reakcií z precitlivenosti.

Tento súbor reakcií, ktorý zahŕňa syndróm uvoľnenia cytokínov, syndróm rozpadu nádoru a anafylaktické reakcie a reakcie z precitlivenosti, je popísaný ďalej. Tieto reakcie špecificky nesúvisia so spôsobom podávania MabThery a možno ich pozorovať pri oboch liekových formách.

Počas používania intravenózneho formy MabThery po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné reakcie súvisiace s podávaním infúzie s následkom smrti, ktoré sa objavili v priebehu 30 minút až 2 hodín po začatí prvej intravenózneho infúzie MabThery. Charakterizované boli pľúcnymi príhodami a v niektorých prípadoch zahŕňali rýchly rozpad nádoru a znaky syndrómu rozpadu nádoru spolu s horúčkou, triaškou, zimnicou, hypotenziou, urtikáriou, angioedémom a inými príznakmi (pozri časť 4.8).

Ťažký syndróm uvoľnenia cytokínov je charakterizovaný závažnou dýchavičnosťou, ktorú často sprevádza bronchospazmus a hypoxia, spolu s horúčkou, triaškou, zimnicou, urtikáriou a angioedémom. Tento syndróm môže mať niektoré spoločné črty so syndrómom rozpadu nádoru ako napr. hyperurikémiu, hyperkaliémiu, hypokalcémiu, hyperfosfatémiu, akútne zlyhanie obličiek, zvýšenie laktátdehydrogenázy (LDH) a môže byť sprevádzaný akútnym zlyhaním dýchania a úmrtím. Akútne zlyhanie dýchania môže byť sprevádzané udalosťami ako napr. pľúcny intersticiálny infiltrát alebo edém, ktoré sú viditeľné na rtg. snímke hrudníka. Syndróm sa často prejaví do jednej alebo dvoch hodín od začiatku prvej infúzie. Pacienti s anamnézou pľúcnej insuficiencie alebo s nádorovými pľúcnymi infiltrátmi môžu mať horšiu prognózu a majú sa liečiť so zvýšenou opatrnosťou.

U pacientov, u ktorých sa rozvinul závažný syndróm uvoľnenia cytokínov, sa má podávanie infúzie okamžite prerušiť (pozri časť 4.2) a majú dostať agresívnu symptomatickú liečbu. Keďže po úvodnom zlepšení klinických príznakov môže nasledovať zhoršenie, títo pacienti sa majú pozorne sledovať až do ústupu syndrómu rozpadu nádoru a vymiznutia alebo vylúčenia pľúcneho infiltrátu. Ďalšia liečba u pacientov po úplnom odznení prejavov a príznakov zriedkavo viedla k opätovnému rozvoju ťažkého syndrómu uvoľnenia cytokínov.

Pacienti s veľkou nádorovou záťažou alebo s vysokým počtom ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulujúcich malígnych buniek, ako napríklad pacienti s CLL, ktorí môžu byť vystavení vyššiemu riziku najmä ťažkého syndrómu uvoľnenia cytokínov, sa majú liečiť s mimoriadnou opatrnosťou. Títo pacienti sa majú veľmi pozorne sledovať počas prvej infúzie. U týchto pacientov sa má zvážiť zníženie rýchlosti podávania prvej infúzie alebo rozdelenie dávky do dvoch dní počas prvého cyklu a každého ďalšieho cyklu, ak je počet lymfocytov stále $> 25 \times 10^9/l$.

Po intravenóznom podaní bielkovín pacientom boli hlásené prípady anafylaktických reakcií a iných reakcií z precitlivenosti. Na rozdiel od syndrómu uvoľnenia cytokínov sa pravé reakcie z precitlivenosti typicky objavujú v priebehu niekoľkých minút od začiatku infúzie. V prípade výskytu alergickej reakcie počas podávania MabThery majú byť okamžite dostupné lieky na liečbu reakcií z precitlivenosti, napr. epinefrín (adrenalin), antihistaminiká a glukokortikoidy. Klinické prejavy anafylaxie sa môžu podobáť klinickým prejavom syndrómu uvoľnenia cytokínov (opísané vyššie). Reakcie z precitlivenosti boli hlásené zriedkavejšie ako príznaky uvoľnenia cytokínov.

Ďalšie reakcie hlásené v niekoľkých prípadoch boli infarkt myokardu, fibrilácia predsiení, pľúcny edém a akútna reverzibilná trombocytopenia.

Vzhľadom na možnosť vzniku hypotenzie počas podávania MabThery sa má zvážiť vysadenie antihypertenzív 12 hodín pred podaním MabThery.

Nežiaduce reakcie všetkých typov, ktoré súviseli s podávaním infúzie, sa pozorovali u 77 % pacientov liečených intravenóznou formou MabThery (vrátane syndrómu uvoľnenia cytokínov sprevádzaného hypotenziou a bronchospazmom u 10 % pacientov) (pozri časť 4.8). Tieto príznaky sú spravidla reverzibilné po prerušení infúzie MabThery a po podaní antipyretika, antihistaminika, a niekedy kyslíka, intravenózneho fyziologického roztoku alebo bronchodilatancií, a ak je to potrebné glukokortikoidov. Prosím, pozri vyššie syndróm uvoľnenia cytokínov kvôli závažným reakciám.

Reakcie súvisiace s podávaním sa pozorovali až u 50 % pacientov liečených subkutánnou formou MabThery v klinických skúšaniach. Reakcie, ktoré sa vyskytli v priebehu 24 hodín od podania subkutánnej injekcie, zahŕňali hlavne erytém, pruritus, vyrážku a reakcie v mieste vpichu akými sú bolesť, opuch a začervenanie a zvyčajne boli mierne alebo stredne závažné (stupeň 1 alebo 2) a prechodnej povahy (pozri časť 4.8).

Lokálne kožné reakcie boli veľmi časté u pacientov liečených subkutánnou formou MabThery v klinických skúšaniach. Medzi príznaky patrili bolesť, opuch, zdureníe, krvácanie, erytém, pruritus a vyrážka (pozri časť 4.8). Niektoré lokálne kožné reakcie sa vyskytli viac ako 24 hodín po subkutánnom podaní MabThery. Väčšina lokálnych kožných reakcií pozorovaných po podaní subkutánnej formy MabThery bola mierna alebo stredne závažná a vymizla bez akejkoľvek špecifickej liečby.

Pred začiatkom podávania subkutánných injekcií MabThery musia všetci pacienti vždy vopred dostať plnú dávku MabThery podanú intravenóznou infúziou, s použitím intravenózne formy MabThery. Najvyššie riziko výskytu reakcií súvisiacich s podávaním je zvyčajne pozorované v prvom cykle. Začatie liečby intravenóznou infúziou MabThery umožní lepšie zvládnutie reakcií súvisiacich s podávaním spomalením alebo zastavením intravenózne infúzie.

Ak nebolo možné podať pacientovi jednu plnú dávku MabThery intravenóznou infúziou pred prechodom na subkutánnu liečbu, v ďalších cykloch sa má pokračovať v podávaní intravenózne formy MabThery, pokiaľ nebude úspešne podaná plná intravenózna dávka. K prechodu na liečbu subkutánnou formou MabThery preto môže dôjsť až v druhom alebo v ďalších cykloch liečby.

Tak ako intravenózna forma, aj subkutánná forma MabThery sa má podávať v prostredí, kde sú okamžite dostupné prostriedky na úplnú resuscitáciu pacienta a má sa podávať pod starostlivým dohľadom skúseného zdravotníckeho pracovníka. Premedikácia, ktorá pozostáva z analgetika/antipyretika a antihistaminika sa má podať pred každou dávkou subkutánnej formy MabThery. Tiež sa má zvážiť premedikácia glukokortikoidmi.

Pacientov treba sledovať aspoň 15 minút po subkutánnom podaní MabThery. Dlhšie sledovanie môže byť vhodné u pacientov so zvýšeným rizikom reakcií z precitlivenosti.

Pacientov treba poučiť, aby sa bezodkladne skontaktovali so svojím ošetrojúcim lekárom, ak sa u nich kedykoľvek po podaní lieku vyskytnú príznaky, ktoré poukazujú na závažnú precitlivenosť alebo na syndróm uvoľnenia cytokínov.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

U pacientov, ktorí sa liečili MabTherou, sa vyskytli angina pectoris, srdcové arytmie ako napr. predsieňový flutter a fibrilácie, zlyhanie srdca a/alebo infarkt myokardu. Preto sa pacienti s anamnézou ochorenia srdca a/alebo kardiotoxického chemoterapie majú pozorne sledovať.

Hematologická toxicita

Napriek tomu, že MabThera v monoterapii nemá myelosupresívne účinky, je potrebná opatrnosť pri zvažovaní liečby pacientov s počtom neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ a/alebo počtom trombocytov $< 75 \times 10^9/l$, pretože klinické skúsenosti v tejto populácii sú obmedzené. MabThera sa použila u 21 pacientov, ktorí sa podrobili autológnej transplantácii kostnej drene a v ďalších rizikových skupinách s predpokladanou zníženou funkciou kostnej drene bez známk myelotoxicity.

Počas liečby MabTherou sa má pravidelne kontrolovať kompletný krvný obraz, vrátane počtu neutrofilov a trombocytov.

Infekcie

Počas liečby MabTherou sa môžu vyskytnúť závažné infekčné ochorenia, vrátane ochorení, ktoré vedú úmrtiu (pozri časť 4.8). MabThera sa nemá podávať pacientom s aktívnym závažným infekčným ochorením (napr. tuberkulóza, sepsa a oportúnne infekcie, pozri časť 4.3).

Lekári majú byť zvlášť opatrní, keď zvažujú podanie MabThery pacientom s anamnézou opakujúcich sa alebo chronických infekcií alebo pacientom so základnými ochoreniami, ktoré ich môžu ešte viac predisponovať na závažné infekcie (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených MabTherou boli hlásené prípady reaktivácie hepatitídy B vrátane fulminantnej hepatitídy s následkom smrti. Väčšina týchto pacientov bola tiež vystavená cytotoxickej chemoterapii. Obmedzené množstvo informácií z jednej štúdie u pacientov s relabujúcou/refraktérnou CLL poukazuje na to, že liečba MabTherou môže tiež zhoršiť prognózu primárnych infekcií vírusom hepatitídy B. Pred začiatkom liečby MabTherou sa má u všetkých pacientov urobiť skrining na vírus hepatitídy B (HBV). Skrining má minimálne pozostávať z vyšetrenia HbsAg-statusu a HbcAb-statusu. Tieto vyšetrenia môžu byť doplnené ďalšími vhodnými markermi v súlade s lokálnymi odporúčaniami. Pacienti s aktívnou hepatitídou B sa nemajú liečiť MabTherou. Liečba pacientov so sérologickou pozitivitou hepatitídy B (buď HBsAg alebo HBcAb) má byť pred začiatkom konzultovaná s hepatológom a pacienti majú byť prísne sledovaní a liečení v súlade s lokálnymi postupmi, aby sa predišlo reaktivácii hepatitídy B.

Počas používania MabThery po uvedení lieku na trh na liečbu pacientov s CLL boli hlásené veľmi zriedkavé prípady PML (pozri časť 4.8). Väčšina pacientov dostávala rituximab v kombinácii s chemoterapiou alebo ako súčasť transplantácie hematopoetických kmeňových buniek.

Po použití rituximabu boli hlásené prípady enterovírusovej meningoencefalitídy vrátane úmrtí.

Falošne negatívne výsledky sérologických vyšetrení na prítomnosť infekcií
Vzhľadom na riziko falošne negatívnych výsledkov sérologických vyšetrení na prítomnosť infekcií je potrebné zvážiť alternatívne diagnostické nástroje v prípade pacientov, u ktorých sú prítomné príznaky svedčiadce o zriedkavom infekčnom ochorení, napr. západonílsky vírus a neurobořelióza.

Imunizácia

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými vakcínami po liečbe MabTherou nie je preskúmaná u pacientov s NHL a u pacientov s CLL a vakcinácia živými vírusovými vakcínami sa neodporúča. Pacienti liečení MabTherou môžu byť očkovaní neživými vakcínami. Avšak miera odpovede na neživú vakcináciu sa môže znížiť. V nerandomizovanej štúdii mali pacienti s relabujúcim NHL nízkeho stupňa, ktorí podstúpili monoterapiu intravenóznou formou MabThery, v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých neliečených osôb, slabšiu odpoveď na vakcináciu tetanovým antigénom (16 % vs. 81 %) a KLH neoantigénom (4 % vs. 69 % pri vyhodnocovaní > 2-násobného nárastu v titri protilátok). U pacientov s CLL sa predpokladajú podobné výsledky vzhľadom na podobnosti medzi oboma ochoreniami, ale v klinických skúšaniach sa to neskúmalo.

Priemerné titry protilátok pred liečbou proti skupine antigénov (*Streptococcus pneumoniae*, chrípka typu A, mumps, rubeola a ovčie kiahne) ostali nezmenené prinajmenšom počas 6 mesiacov po liečbe MabTherou.

Kožné reakcie

Boli hlásené závažné kožné reakcie, niektoré s následkom smrti, ako je toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm (pozri časť 4.8). V prípade takýchto udalostí, ktoré môžu súvisieť s MabTherou, sa má liečba natrvalo ukončiť.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 8,04 mg polysorbátu 80 v každej 20 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,6 mg/ml. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

V súčasnosti sú k dispozícii obmedzené údaje o možných liekových interakciách MabThery.

Ukázalo sa, že u pacientov s CLL nemalo súbežné podávanie MabThery vplyv na farmakokinetiku fludarabínu alebo cyklofosfamidu. Okrem toho, fludarabín a cyklofosamid nemajú žiaden zrejmy účinok na farmakokinetiku MabThery.

Pacienti s ľudskými protilátkami proti myšim proteínom (HAMA) alebo s protilátkami proti liečivu (ADA) môžu mať alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti, ak sa liečia inými diagnostickými alebo terapeutickými monoklonálnymi protilátkami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na dlhý retenčný čas rituximabu u pacientov s depléciou B-buniek musia ženy vo fertilnom veku používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby MabTherou a počas 12 mesiacov po jej ukončení.

Gravidita

O IgG imunoglobulínoch je známe, že prechádzajú placentárnou bariérou.

Hladiny B-buniek u ľudských novorodencov po podaní MabThery matke sa v klinických skúškaniach neskúmali. K dispozícii nie sú dostatočné a dobre kontrolovateľné údaje zo štúdií u gravidných žien, avšak u niektorých dojčiat narodených matkám, ktorým sa podávala MabThera počas gravidity, boli hlásené prechodná deplécia B-buniek a lymfocytopénia. Podobné účinky sa pozorovali v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3). Z týchto dôvodov sa MabThera nemá podávať gravidným ženám, pokiaľ možný úžitok neprevýši potenciálne riziko.

Dojčenie

Obmedzené údaje o vylučovaní rituximabu do materského mlieka naznačujú veľmi nízke koncentrácie rituximabu v mlieku (relatívna dávka pre dojča menej ako 0,4 %). Niekoľko prípadov následného sledovania dojčených detí popisuje normálny rast a vývin až do 2 rokov. Avšak, keďže sú tieto údaje obmedzené a dlhodobé následky dojčených detí ostávajú neznáme, dojčenie sa neodporúča počas liečby rituximabom a optimálne počas 6 mesiacov po ukončení liečby rituximabom.

Fertilita

Štúdie na zvieratách neodhalili škodlivé účinky rituximabu alebo rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy (rHuPH20) na reprodukčné orgány.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch MabThery na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, hoci farmakologická aktivita a doteraz hlásené nežiaduce reakcie poukazujú na to, že MabThera nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Informácie poskytnuté v tejto časti sa týkajú použitia MabThery v onkológii.

Informácie týkajúce sa autoimunitných indikácií si prečítajte v SmPC intravenózne formy MabThery.

Súhrn bezpečnostného profilu

V rámci programu klinického vývoja bol bezpečnostný profil subkutánnej formy MabThery porovnateľný s bezpečnostným profilom intravenózne formy okrem lokálnych kožných reakcií. Lokálne kožné reakcie zahrňujúce reakcie v mieste vpichu boli veľmi časté u pacientov liečených subkutánnou formou MabThery. Vo fáze 3 klinického skúšania SABRINA zameraného na NHL (BO22334) boli hlásené lokálne kožné reakcie až u 20 % pacientov liečených subkutánnou formou MabThery. Najčastejšie lokálne kožné reakcie v skupine so subkutánnou formou MabThery boli erytém v mieste vpichu (13 %), bolesť v mieste vpichu (7 %) a opuch v mieste vpichu (4 %). Udalosti pozorované po subkutánnom podaní boli mierne alebo stredne závažné, okrem jedného pacienta, u ktorého bola hlásená lokálna kožná reakcia stupňa 3 (vyrážka v mieste vpichu) po prvej dávke subkutánnej formy MabThery (Cyklus 2). Lokálne kožné reakcie rôzneho stupňa v skupine so subkutánnou formou MabThery boli najčastejšie počas prvého subkutánneho cyklu (Cyklus 2), v druhom cykle a pri nasledujúcich podaniach incidencia klesala. Podobné udalosti sa pozorovali v klinickom skúšaní SAWYER zameranom na CLL (BO25341) a boli hlásené až u 42 % pacientov v skupine so subkutánnou formou MabThery. Najčastejšie lokálne kožné reakcie boli erytém v mieste vpichu (26 %), bolesť v mieste vpichu (16 %) a opuch v mieste vpichu (5 %). V klinickom skúšaní SAWYER sa u dvoch pacientov vyskytli lokálne kožné reakcie stupňa 3 (erytém v mieste vpichu, bolesť v mieste vpichu a opuch v mieste vpichu).

Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní subkutánnej formy MabThery

Riziko akútnych reakcií súvisiacich s podávaním subkutánnej formy MabThery sa hodnotilo v troch klinických skúšaniach: SparkThera a SABRINA (dve klinické skúšania zamerané na NHL) a v klinickom skúšaní SAWYER zameranom na CLL.

V klinickom skúšaní SABRINA boli závažné reakcie súvisiace s podávaním (stupeň ≥ 3) hlásené u dvoch pacientov (2 %) po podaní subkutánnej formy MabThery. Tieto reakcie boli vyrážka v mieste vpichu 3. stupňa a sucho v ústach.

V klinickom skúšaní SparkThera neboli hlásené žiadne závažné reakcie súvisiace s podávaním.

V klinickom skúšaní SAWYER (BO25341) boli závažné reakcie súvisiace s podávaním (stupeň ≥ 3) hlásené u štyroch pacientov (5 %) po podaní subkutánnej formy MabThery. Tieto reakcie boli trombocytopenia 4. stupňa a úzkosť 3. stupňa, erytém v mieste vpichu 3. stupňa a urtikária 3. stupňa.

Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní intravenózne formy MabThery

Skúsenosti s non-Hodgkinovým lymfómom a chronickou lymfocytovou leukémiou

Celkový bezpečnostný profil MabThery pri non-Hodgkinovom lymfóme a pri chronickej lymfocytovej leukémii je založený na údajoch od pacientov z klinických skúšaní a zo sledovania po uvedení lieku na trh. Títo pacienti boli liečení buď MabTherou v monoterapii (ako indukčná liečba alebo udržiavacia liečba po indukčnej liečbe) alebo v kombinácii s chemoterapiou.

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami u pacientov, ktorí dostávali MabTheru, boli reakcie súvisiace s podávaním infúzie, ktoré sa vyskytli u väčšiny pacientov počas prvej infúzie. Výskyt symptómov súvisiacich s podávaním infúzie sa výrazne znižuje pri ďalších infúziách a po ôsmich dávkach MabThery je menší ako 1 %.

Infekčné udalosti (najmä bakteriálne a vírusové) sa vyskytli u približne 30 - 55 % pacientov počas klinických skúšaní u pacientov s NHL a u 30 - 50 % pacientov počas klinického skúšania u pacientov s CLL.

Najčastejšie hlásenými alebo pozorovanými závažnými nežiaducimi reakciami boli:

- Reakcie súvisiace s podávaním infúzie (vrátane syndrómu uvoľnenia cytokínov, syndrómu rozpadu nádoru), pozri časť 4.4.
- Infekcie, pozri časť 4.4.
- Kardiovaskulárne poruchy, pozri časť 4.4.

Ďalšie hlásené závažné nežiaduce reakcie zahŕňajú reaktiváciu hepatitídy B a PML (pozri časť 4.4).

Frekvencie nežiaducich reakcií hlásených na samotnú MabTheru alebo na kombináciu s chemoterapiou sú uvedené v tabuľke 1. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

ADR zistené len počas sledovania po uvedení lieku na trh, a pre ktoré nemôže byť frekvencia určená, sú uvedené pod „neznáme“, pozri poznámky na konci tabuľky.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh u pacientov s ochorením NHL a CLL, ktorí sa liečili MabTherou v monoterapii/udržiavacou liečbou alebo v kombinácii s chemoterapiou

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	bakteriálne infekcie, vírusové infekcie, *bronchitída	sepsa, *pneumónia, *febrilná infekcia, *pásový opar, *infekcia respiračného traktu, plesňové infekcie, infekcie neznámeho pôvodu, *akútna bronchitída, *sinusitída, hepatitída B ¹		závažná vírusová infekcia ² , pneumónia spôsobená <i>Pneumocysti s jirovecii</i>	progresívna multifokálna leukoencefalopatia	enterovírusová meningoencefalitída ^{2,3}
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, leukopénia, *febrilná neutropénia, *trombocytopénia	anémia, *pancytopénia, *granulocytopenia	poruchy koagulácie, aplastická anémia, hemolytická anémia, lymfadenopatia		prechodné zvýšenie IgM hladín v sére ⁴	neskorá neutropénia ⁴

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému	reakcie súvisiace s podávaním infúzie ⁵ , angioedém	hypersenzitivita		anafylaxia	syndróm rozpadu nádoru, syndróm uvoľnenia cytokínov ⁵ , sérová choroba	akútna reverzibilná trombocytopenia súvisiaca s podávaním infúzie ⁵
Poruchy metabolizmu a výživy		hyperglykémia, úbytok hmotnosti, periférny edém, edém tváre, zvýšená hodnota LDH, hypokalcémia				
Psychické poruchy			depresia, nervozita			
Poruchy nervového systému		parestézia, hypoestézia, agitácia, nespavosť, vazodilatácia, závrat, úzkosť	dysgeúzia		periférna neuropatia, ochrnutie tvárového nervu ⁶	kraniálna neuropatia, strata iných zmyslov ⁶
Poruchy oka		porucha slzenia, zápal spojoviek			závažná strata zraku ⁶	
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus, bolesť ucha				strata sluchu ⁶
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		+infarkt myokardu ^{5 a 7} , arytmia, +fibrilácia predsiení, tachykardia, +porucha srdca	+zlyhanie ľavej komory, +supraventrikulárna tachykardia, +ventrikulárna tachykardia, +angina, +ischémia myokardu, bradykardia	závažné srdcové poruchy ^{5 a 7}	zlyhanie srdca ^{5 a 7}	
Poruchy ciev		hypertenzia, ortostatická hypotenzia, hypotenzia			vaskulitída (prevažne kožná), leukocytoklastická vaskulitída	

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastí- na		bronchos- pazmus ⁵ , respiračné ochorenie, bolesť na hrudníku, dyspnoe, zýšené kašľanie, rinitída	astma, bronchiolitis obliterans, pľúcna porucha, hypoxia	intersticiáln a pľúcna choroba ⁸	zlyhanie dýchania ⁵	pľúcne infiltráty
Poruchy gastrointest inálneho traktu	nauzea	vracanie , hnačka, bolesť brucha, dysfágia, stomatitída, zápcha, dyspepsia, anorexia, dráždenie v hrdle	zväčšenie brucha		gastrointes- tinálna perforácia ⁸	
Poruchy kože a podkožného o tkaniva	pruritus, vyrážka, +alopécia	urtikária, potenie, nočné potenie, +poruchy kože			závažné pľuzgierovi- té reakcie kože, Stevensov- Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) ⁸	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		hypertónia, myalgia, artralgia, bolesť chrbta, bolesť šije, bolesť				
Poruchy obličiek a močových ciest					zlyhanie obličiek ⁵	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka , triaška, asténia, bolesť hlavy	bolesť v oblasti tumoru, nával horúčavy, nevoľnosť, syndróm prechladnu- tia, +únavu, +trasenie, +multi- orgánové zlyhanie ⁵	bolesť v mieste infúzie			

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížené hladiny IgG					

Pre každý výraz bola frekvencia výskytu založená na reakciách všetkých stupňov (od miernych k závažným) s výnimkou výrazov označených "+", kde frekvencia výskytu bola založená len na závažných ($\geq$ stupeň 3 všeobecných kritérií toxicity NCI) reakciách. Bola hlásená len najvyššia frekvencia výskytu pozorovaná v klinických skúšaníach.

¹ Zahŕňa reaktiváciu a primárne infekcie: frekvencia výskytu založená na režime R-FC pri relabujúcej/refraktérnej CLL

² Pozri tiež nižšie časť infekcie.

³ Pozorované počas sledovania po uvedení lieku na trh.

⁴ Pozri tiež nižšie časť nežiaduce hematologické reakcie.

⁵ Pozri tiež nižšie časť reakcie súvisiace s podávaním infúzie. Zriedkavo hlásené smrteľné prípady.

⁶ Príznaky a syndrómy kraniálnej neuropatie. Vyskytovala sa rôzne až do niekoľkých mesiacov po ukončení liečby MabTherou.

⁷ Pozorované najmä u pacientov s predchádzajúcimi srdcovými ťažkosťami a/alebo kardiotoxickou chemoterapiou a boli zväčša vyvolané reakciami na infúziu.

⁸ Vrátane prípadov úmrtia.

Nasledujúce výrazy boli hlásené ako nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní, avšak boli hlásené s podobným alebo nižším výskytom v skupinách s MabTherou v porovnaní s kontrolnými skupinami: hematotoxicita, neutropenická infekcia, infekcia močových ciest, senzorická porucha, pyrexia.

Prejavy a príznaky svedčiace o reakcii súvisiacej s infúziou boli hlásené u viac ako 50 % pacientov v klinických skúšaníach s intravenóznou formou MabThery a prevažne sa vyskytli počas prvej infúzie, zvyčajne v priebehu jednej až dvoch hodín. Tieto symptómy zahŕňajú hlavne horúčku, triašku a zimnicu. Ďalšie symptómy zahŕňajú nával horúčavy, angioedém, bronchospazmus, vracanie, nauzeu, urtikáriu/vyrážku, únavu, bolesť hlavy, dráždenie v hrdle, rinitídu, pruritus, bolesť, tachykardiu, hypertenziu, hypotenziu, dyspnoe, dyspepsiu, asténiu a znaky syndrómu rozpadu tumoru. Závažné reakcie súvisiace s infúziou (ako bronchospazmus, hypotenzia) sa vyskytli do 12 % prípadov. Ďalšie reakcie, ktoré boli hlásené v niekoľkých prípadoch, boli infarkt myokardu, fibrilácia predsiení, pľúcny edém a akútna reverzibilná trombocytopenia. Exacerbácia základného kardiálneho ochorenia ako anginy pectoris alebo kongestívneho zlyhania srdca alebo závažné kardiálne poruchy (zlyhanie srdca, infarkt myokardu, fibrilácia predsiení), pľúcny edém, multi-orgánové zlyhanie, syndróm z rozpadu tumoru, syndróm uvoľnenia cytokínov, zlyhanie obličiek a zlyhanie dýchania boli hlásené s nižšou alebo neznámou frekvenciou. Výskyt symptómov súvisiacich s podávaním infúzie sa výrazne znížil pri ďalších intravenózných infúziách a pri ôsmom cykle liečby MabTherou (- vrátane) je u < 1 % pacientov.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

MabThera vedie k deplécii B-buniek u približne 70 - 80 % pacientov, ale spájala sa s poklesom imunoglobulínov v sére len u malej časti pacientov.

V randomizovaných štúdiách v skupine s MabTherou boli lokalizované infekcie kandidami ako aj herpes zoster hlásené s vyšším výskytom. Závažné infekcie boli hlásené u približne 4 % pacientov, ktorí boli liečení MabTherou v monoterapii. V porovnaní s pozorovaním sa počas udržiavacej liečby MabTherou do 2 rokov pozorovala celkovo vyššia frekvencia infekcií, vrátane infekcií stupňa 3 alebo 4. Kumulatívna toxicita v zmysle infekcií počas 2-ročnej doby liečby nebola hlásená. Okrem toho boli počas liečby MabTherou hlásené ďalšie závažné vírusové infekcie buď nové, reaktivované alebo exacerbované, z ktorých niektoré boli smrteľné. Väčšina pacientov dostala MabTheru v kombinácii s chemoterapiou alebo ako súčasť transplantácie hematopoetických kmeňových buniek. Príkladmi týchto závažných vírusových infekcií sú infekcie spôsobené herpesvírusmi (cytomegalovírus, varicella zoster vírus a herpes simplex vírus), JC vírusom (PML), enterovírusom (meningoencefalitída) a vírusom hepatitídy C (pozri časť 4.4). Z klinických skúšaní boli opakovane hlásené aj prípady smrteľnej PML, ktoré nastali po progresii ochorenia a opakovanej liečbe. Boli

hlásené prípady reaktívacie hepatitídy B, pričom väčšina z nich bola u pacientov, ktorí dostávali MabTheru v kombinácii s cytotoxickou chemoterapiou. U pacientov s relabujúcou/refraktérnou CLL bol výskyt infekcie vírusom hepatitídy B stupňa 3/4 (reaktívacia a primárna infekcia) 2 % pri R-FC vs. 0 % pri FC. U pacientov s Kaposiho sarkómom, ktorí sa liečili MabTherou, sa pozorovala progresia Kaposiho sarkómu. Tieto prípady sa vyskytli v neschválených indikáciach a väčšina pacientov bola HIV pozitívna.

Nežiaduce hematologické reakcie

V klinických skúšaníach s MabTherou v monoterapii, ktorá sa podávala 4 týždne, sa vyskytli u malej časti pacientov hematologické poruchy a zvyčajne boli mierne a reverzibilné. Závažná (stupeň 3/4) neutropénia bola hlásená u 4,2 % pacientov, anémia u 1,1 % a trombocytopenia u 1,7 % pacientov. V porovnaní s pozorovaním bola počas udržiavacej liečby MabTherou do 2 rokov hlásená vyššia incidencia leukopénie (5 % vs. 2 %, stupeň 3/4) a neutropénie (10 % vs. 4 %, stupeň 3/4). Incidencia trombocytopenie bola nízka (< 1 %, stupeň 3/4) a neodlišovala sa medzi liečebnými skupinami. Počas liečby boli v štúdiách s MabTherou v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní so samotnou chemoterapiou obvykle hlásené s vyššími frekvenciami leukopénie stupňa 3/4 (R-CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R-FC 23 % vs. FC 12 %), neutropénie stupňa 3/4 (R-CVP 24 % vs. CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs. CHOP 88 %, R-FC 30 % vs. FC 19 % pri dovtedy neliečenej CLL), pancytopenia stupňa 3/4 (R-FC 3 % vs. FC 1 % pri dovtedy neliečenej CLL). Avšak vyššia incidencia neutropénie u pacientov liečených MabTherou a chemoterapiou sa nespájala s vyššou incidenciou infekcií a nákaz v porovnaní s pacientmi liečenými samotnou chemoterapiou. V štúdiách s intravenóznou formou MabThery zameraných na dovtedy neliečenú CLL a relabujúcu/refraktérnu CLL sa zistilo, že až u 25 % pacientov liečených R-FC bola neutropénia dlhotrvajúca (čo bolo definované ako počet neutrofilov zostávajúci pod hodnotou $1 \times 10^9/l$ medzi 24. a 42. dňom po poslednej dávke) alebo sa vyskytla s oneskoreným nástupom (čo bolo definované ako počet neutrofilov pod hodnotou $1 \times 10^9/l$ po viac ako 42 dňoch po poslednej dávke u pacientov bez predchádzajúcej dlhotrvajúcej neutropénie alebo u pacientov, u ktorých došlo k úprave neutropénie pred 42. dňom) po liečbe MabTherou plus FC. Pre incidencia anémie neboli hlásené žiadne rozdiely. Bolo hlásených niekoľko prípadov neskorej neutropénie, ktorá sa vyskytovala viac ako štyri týždne po poslednej infúzii MabThery. V štúdii zameranej na prvú líniu liečby CLL sa u pacientov s ochorením v štádiu C podľa Bineta vyskytlo viac nežiaducich udalostí v skupine s R-FC v porovnaní so skupinou s FC (R-FC 83 % vs. FC 71 %). V štúdii zameranej na relabujúcu/refraktérnu CLL bola trombocytopenia stupňa 3/4 hlásená u 11 % pacientov v skupine s R-FC v porovnaní s 9 % pacientov v skupine s FC.

V štúdiách s MabTherou u pacientov s Waldenstromovou makroglobulinémiou sa po začatí liečby pozorovali prechodné vzostupy hladiny IgM v sére, ktoré môžu byť spojené s hyperviskozitou a súvisiacimi príznakmi. Prechodne zvýšená hladina IgM zvyčajne klesla minimálne na východiskovú hladinu v priebehu 4 mesiacov.

Kardiovaskulárne nežiaduce reakcie

Počas klinických skúšaní s MabTherou v monoterapii boli u 18,8 % pacientov hlásené kardiovaskulárne reakcie, pričom najčastejšie hlásenými príhodami boli hypotenzia a hypertenzia. Počas infúzie boli hlásené prípady arytmie stupňa 3 alebo 4 (vrátane ventrikulárnej a supraventrikulárnej tachykardie) a angina pectoris. Počas udržiavacej liečby bola incidencia kardiálnych porúch stupňa 3/4 porovnateľná medzi pacientmi liečenými MabTherou a pozorovaním. Kardiálne príhody boli hlásené ako závažné nežiaduce reakcie (vrátane fibrilácie predsiení, infarktu myokardu, zlyhania ľavej srdcovej komory, ischémie myokardu) u 3 % pacientov liečených MabTherou v porovnaní s < 1 % na pozorovaní. V štúdiách hodnotiacich MabTheru v kombinácii s chemoterapiou bola incidencia kardiálnych arytmií stupňa 3 a 4, hlavne supraventrikulárnych arytmií ako tachykardia a predsieňový flutter/fibrilácia, vyššia v skupine R-CHOP (14 pacientov, 6,9 %) v porovnaní so skupinou CHOP (3 pacienti, 1,5 %). Všetky tieto arytmie sa vyskytli buď v súvislosti s infúziou MabThery, alebo boli spojené s predispozičnými faktormi ako horúčka, infekcia, akútny infarkt myokardu alebo predchádzajúcim ochorením dýchacích ciest alebo kardiovaskulárnym ochorením. Medzi skupinami R-CHOP a CHOP sa nepozoroval žiaden rozdiel v incidencii kardiálnych príhod stupňa 3 a 4 vrátane srdcového zlyhania, poškodenia myokardu a manifestácií ischemickej choroby srdca. U pacientov s CLL bol celkový výskyt kardiálnych porúch stupňa 3 alebo 4 nízky v štúdii zameranej na prvú líniu liečby CLL (4 % pri R-FC, 3 % pri FC) aj v štúdii zameranej na relabujúcu/refraktérnu CLL (4 % pri R-FC, 4 % pri FC).

Respiračný systém

Boli hlásené prípady intersticiálnej pľúcnej choroby, niektoré boli smrteľné.

Neurologické poruchy

Počas obdobia liečby (fáza indukčnej liečby zahŕňala R-CHOP počas najviac ôsmich cyklov) sa u štyroch pacientov (2 %) liečených R-CHOP, všetci s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, zaznamenali počas prvého liečebného cyklu tromboembolické cerebrovaskulárne príhody. Pri iných tromboembolických príhodách nebol medzi liečenými skupinami žiaden rozdiel. Naproti tomu v skupine CHOP sa u troch pacientov (1,5 %) zaznamenali cerebrovaskulárne príhody, pričom sa všetky vyskytli počas obdobia sledovania. U pacientov s CLL bol celkový výskyt porúch nervového systému stupňa 3 alebo 4 nízky v štúdii zameranej na prvú líniu liečby (4 % pri R-FC, 4 % pri FC) aj v štúdii zameranej na relabujúcu/refraktérnu (3 % pri R-FC, 3 % pri FC).

Boli hlásené prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES) / syndrómu reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS). Prejavy a príznaky zahŕňali zrakové poruchy, bolesti hlavy, kŕče a zmenený duševný stav, so sprievodnou hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES/RPLS vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu. Z nahlásených prípadov boli rozpoznané rizikové faktory vzniku PRES/RPLS, vrátane pacientovho základného ochorenia, hypertenzie, imunosupresívnej liečby a/alebo chemoterapie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

U pacientov, ktorí dostávali MabTheru na liečbu non-Hodgkinovho lymfómu (NHL), sa pozorovala gastrointestinálna perforácia, ktorá v niektorých prípadoch viedla k úmrtiu. Vo väčšine týchto prípadov sa MabThera podávala s chemoterapiou.

Hladiny IgG

V klinickom skúšaní hodnotiacom udržiavaciu liečbu MabTherou pri relabujúcom/refraktérnom folikulovom lymfóme boli priemerné hladiny IgG po indukčnej liečbe pod dolnou hranicou referenčného rozpätia (Lower Limit of Normal, LLN) (< 7 g/l) v oboch, observovanej skupine a v skupine s MabTherou. V observovanej skupine sa priemerná hladina IgG následne zvýšila nad LLN, ale v skupine s MabTherou zostala nemenná. Pomer pacientov s hladinami IgG pod LLN bol približne 60 % v skupine s MabTherou počas liečebného obdobia 2 rokov, zatiaľ čo v skupine s pozorovaním sa znížil (36 % po 2 rokoch).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm, niektoré so smrteľným koncom, boli hlásené veľmi zriedkavo.

Subpopulácie pacientov - MabThera v monoterapii

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov):

Výskyt nežiaducich reakcií všetkých stupňov a nežiaducich reakcií stupňa 3/4 u starších osôb bol podobný v porovnaní s mladšími pacientmi (vo veku menej ako 65 rokov).

Pacienti s rozsiahlym ochorením:

U pacientov s rozsiahlym ochorením bol vyšší výskyt nežiaducich reakcií stupňa 3/4 ako u pacientov bez rozsiahleho ochorenia (25,6 % vs. 15,4 %). Výskyt nežiaducich reakcií akéhokoľvek stupňa bol podobný v týchto dvoch skupinách.

Opakovaná liečba:

Percento pacientov, u ktorých boli hlásené nežiaduce reakcie počas opakovanej liečby s ďalšími cyklami MabThery bolo podobné ako percento pacientov, u ktorých boli hlásené nežiaduce reakcie po iniciácii liečby (nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa a stupňa 3/4).

Subpopulácie pacientov - MabThera v kombinovanej liečbe

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

U pacientov s predtým neliečenou alebo s relabujúcou/refraktérnou CLL bol výskyt nežiaducich udalostí stupňa 3/4 súvisiacich s krvou a lymfatickým systémom vyšší u starších pacientov v porovnaní s mladšími pacientmi (vo veku menej ako 65 rokov).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Z klinických skúšaní s ľuďmi sú k dispozícii obmedzené skúsenosti s podávaním dávok vyšších ako je schválená dávka intravenózne formy MabThery. Najvyššia intravenózna dávka MabThery doteraz testovaná u ľudí je 5 000 mg (2 250 mg/m²), ktorá bola testovaná v štúdií s postupným zvyšovaním dávky u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou. Nezistili sa žiadne ďalšie zistenia ohľadom bezpečnosti.

U pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu, sa má podávanie infúzie okamžite prerušiť a majú sa starostlivo sledovať.

Trom pacientom v klinickom skúšaní SABRINA (BO22334) so subkutánnou formou MabThery podávanou pri NHL bola neúmyselne podaná subkutánnu formu intravenózne v maximálnej dávke 2 780 mg rituximabu bez toho, že by to spôsobilo nežiaduci účinok.

Pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu alebo k chybnému podaniu MabThery, treba starostlivo sledovať.

Po uvedení lieku na trh bolo hlásených päť prípadov predávkovania MabTherou. V troch prípadoch neboli hlásené nežiaduce udalosti. Dve hlásené nežiaduce udalosti boli chrípke podobné symptómy pri dávke 1,8 mg rituximabu a smrteľné respiračné zlyhanie pri dávke 2 g rituximabu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FA01

Subkutánna forma MabThery obsahuje rekombinantnú ľudskú hyaluronidázu (rHuPH20), enzým používaný na zvýšenie disperzie a absorpcie súbežne podávaných látok, keď sa podávajú subkutánne.

Mechanizmus účinku

Rituximab sa špecificky viaže na transmembránový antigén, CD20, ktorý je neglykozylovaným fosfoproteínom, ktorý sa nachádza na pre-B (nezrelých B) a zrelých B lymfocytoch. Antigén je exprimovaný na > 95 % všetkých B-bunkových non-Hodgkinových lymfómoch.

CD20 sa nachádza na oboch normálnych aj nádorových B-bunkách, ale nie na kmeňových hematopoetických bunkách, pro-B-bunkách, normálnych plazmatických bunkách alebo na bunkách iných normálnych tkanív. Tento antigén sa po väzbe s protilátkou neinternalizuje a neodstraňuje sa z bunkového povrchu. CD20 necirkuluje v plazme ako voľný antigén, a preto nesúťažá o väzbu s protilátkami.

Fab doména rituximabu sa viaže na CD20 antigén na B-lymfocytoch a Fc doména môže spustiť funkcie imúnneho efektora, čo vedie k lýze B-buniek. Možnými mechanizmami cytolyzy sú cytotoxicita závislá od komplementu (CDC), ktorá vyplýva z väzby C1q a cytotoxicita závislá od protilátky (ADCC), ktorá je sprostredkovaná jedným alebo viacerými receptormi Fcγ na povrchu granulocytov, makrofágov a NK buniek. Dokázalo sa, že rituximab, ktorý sa viaže na CD20 antigén na B-lymfocytoch, indukuje smrť buniek prostredníctvom apoptózy.

Farmakodynamické účinky

Po podaní prvej dávky MabThery klesol počet periférnych B-buniek pod normálnu hodnotu. U pacientov, ktorí sa liečili na hematologické malignity, sa obnova B-buniek začala v priebehu 6 mesiacov po liečbe a zvyčajne sa do normálnych hodnôt vrátili v priebehu 12 mesiacov (až do mediánu času zotavenia 23 mesiacov po skončení indukčnej liečby) po ukončení liečby, hoci u niektorých pacientov to môže trvať aj dlhšie. U pacientov s reumatoidnou artritídou sa pozorovala deplécia B-buniek v periférnej krvi bezprostredne po podaní dvoch 1 000 mg infúzií MabThery s odstupom 14 dní. Počet B-buniek v periférnej krvi sa začal zvyšovať od 24. týždňa a repopulácia bola evidentná u väčšiny pacientov v 40. týždni, či už sa MabThera podávala v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť a bezpečnosť subkutánnej formy MabThery pri chronickej lymfocytovej leukémii

Multicentrické, randomizované, otvorené klinické skúšanie fázy Ib s dvoma časťami a s paralelným usporiadaním skupín (SAWYER BO25341) sa uskutočnilo u pacientov s dovtedy neliečenou CLL s cieľom preskúmať noninferioritu farmakokinetického profilu, spolu s účinnosťou a bezpečnosťou subkutánnej formy MabThery v kombinácii s chemoterapiou.

Cieľom 1. časti bolo zvoliť dávku subkutánnej formy MabThery, ktorej podávanie vedie k dosiahnutiu minimálnych hladín (C_{trough}) MabThery v sére porovnateľných s tými, ktoré sa dosahujú po podaní intravenózne formy MabThery. Zaradených bolo celkovo 64 pacientov s CLL v ľubovoľnom čase pred cyklom 5 v priebehu ich liečby intravenóznou formou MabThery v kombinácii s chemoterapiou. Pre 2. časť tejto štúdie bola zvolená 1 600 mg dávka subkutánnej formy MabThery.

Cieľom 2. časti bolo preukázať noninferioritu v pozorovaných minimálnych hladinách (C_{trough}) medzi vybranou subkutánnou dávkou MabThery a referenčnou intravenóznou dávkou MabThery. Celkovo 176 pacientov s CLL bolo randomizovaných do nasledujúcich dvoch liečebných skupín:

- Subkutánna forma MabThery (n = 88): prvý cyklus s intravenóznou formou MabThery v dávke 375 mg/m² v kombinácii s chemoterapiou plus ďalšie cykly (2 - 6) so subkutánnou formou MabThery v dávke 1 600 mg v kombinácii s chemoterapiou.

- Intravenózna forma MabThery (n = 88): prvý cyklus s intravenóznou formou MabThery v dávke 375 mg/m² v kombinácii s chemoterapiou, po ktorom nasledovalo až 5 cyklov s intravenóznou formou MabThery v dávke 500 mg/m² v kombinácii s chemoterapiou.

Analýza celkovej odpovede u 176 pacientov v štúdií SAWYER časť 2 je uvedená v tabuľke 2

Tabuľka 2 Výsledky účinnosti v štúdií SAWYER (BO25341) (Intent to Treat Population)

		Časť 2 N = 176	
		Rituximab intravenózna forma (n = 88)	Rituximab subkutánna forma (n = 88)
ORR^a	Bodový odhad	80,7 % (n = 71)	85,2 % (n = 75)
	95 % IS	[70,9 %, 88,3 %]	[76,1 %, 91,9 %]
CRR^a	Bodový odhad	31,8 % (n = 28)	27,3 % (n = 24)
	95 % IS	[22,3 %, 42,6 %]	[18,3 %, 37,8 %]
PFS^b	Podiel udalostí s PFS	42,0 % (n = 37)	34,1 % (n = 30)
	95 % IS	0,76 [0,47 %, 1,23 %]	

ORR –celková miera odpovede

CRR –miera úplne odpovede

PFS – prežívanie bez progresie ochorenia (podiel udalostí progresie/relapsov alebo smrť z akejkoľvek príčiny)

^a –následné sledovanie po 3 mesiacoch (časť 2)

^b – počas finálnej analýzy (medián následného sledovania 53 mesiacov)

Výsledky celkove potvrdzujú, že subkutánna forma MabThery v dávke 1 600 mg má profil prínosov/rizík porovnateľný s tým, ktorý sa pozoroval pri intravenózne forme MabThery v dávke 500 mg/m².

Imunogenicita

Údaje z programu klinického vývoja subkutánnej formy MabThery naznačujú, že tvorba protilátok proti rituximabu po subkutánnom podávaní je porovnateľná s tou, ktorá sa pozoruje po intravenóznom podávaní. V klinickom skúšaní SAWYER (BO25341) bol výskyt liečbou vyvolanej/zvýšenej tvorby protilátok proti rituximabu podobný v oboch liečebných skupinách; 15 % v skupine s intravenóznym podávaním vs. 12 % v skupine so subkutánnym podávaním. Výskyt liečbou vyvolanej/zvýšenej tvorby protilátok proti rHuPH20, ktoré sa vyšetrovali len u pacientov v skupine so subkutánnym podávaním, bol 12 %. Žiadny z pacientov, u ktorého bola zistená pozitívita protilátok proti rHuPH20, nemal prítomné neutralizujúce protilátky.

Klinický význam tvorby protilátok proti rituximabu alebo protilátok proti rHuPH20 po liečbe subkutánnou formou MabThery nie je známy. Nezistil sa žiadny vplyv prítomnosti protilátok proti rituximabu alebo protilátok proti rHuPH20 na bezpečnosť, účinnosť alebo farmakokinetiku MabThery.

Klinická účinnosť a bezpečnosť infúzneho koncentrátu MabThery pri CLL

V dvoch otvorených, randomizovaných klinických skúšaní bolo celkovo 817 pacientov s dovtedy neliečenou CLL a 552 pacientov s relabujúcou/refraktérnou CLL randomizovaných buď na liečbu chemoterapiou na báze FC (fludarabín 25 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m², 1. - 3. deň) podávanou každé 4 týždne počas 6 cyklov, alebo na liečbu MabTherou v kombinácii s FC (R-FC). MabThera bola podávaná v dávke 375 mg/m² v 1. deň prvého cyklu pred chemoterapiou a v dávke 500 mg/m² v 1. deň každého ďalšieho liečebného cyklu. Z účasti na štúdiu zameranej na relabujúcu/refraktérnu CLL boli vylúčení pacienti, ktorí boli predtým liečení monoklonálnymi protilátkami, alebo ktorí nereagovali (čo bolo definované ako nedosiahnutie parciálnej remisie počas minimálne 6 mesiacov) na liečbu fludarabínom alebo akýmkoľvek nukleozidovým analógom. Účinnosť sa analyzovala u celkovo 810 pacientov (403 pacientov liečených R-FC, 407 pacientov liečených FC) v štúdiu zameranej na prvú líniu liečby CLL (tabuľka 2a a tabuľka 2b) a u 552 pacientov (276 pacientov liečených R-FC, 276 pacientov liečených FC) v štúdiu zameranej na relabujúcu/refraktérnu CLL (tabuľka 3).

V štúdiu zameranej na prvú líniu liečby CLL bol, po mediáne obdobia sledovania 48,1 mesiaca, medián PFS 55 mesiacov v skupine s R-FC a 33 mesiacov v skupine s FC ($p < 0,0001$, long-rank test). Analýza celkového prežívania preukázala významný prínos liečby R-FC oproti liečbe samotnou chemoterapiou na báze FC ($p = 0,0319$, long-rank test) (tabuľka 2a). Prínos z hľadiska PFS sa zhodne pozoroval vo väčšine podskupín pacientov analyzovaných podľa východiskového rizika ochorenia (t. j. štádium A - C podľa Bineta) (tabuľka 2b).

Tabuľka 2a Prvá línia liečby chronickej lymfocytovej leukémie
Prehľad výsledkov účinnosti pri liečbe MabTherou plus FC oproti liečbe len FC - medián obdobia sledovania bol 48,1 mesiaca

Parameter účinnosti	Kaplanov-Meierov odhad mediánu času do udalosti (mesiace)			Zníženie rizika
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-Rank p-hodnota	
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Celkové prežívanie	NR	NR	0,0319	27 %
Prežívanie bez udalosti	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Výskyt odpovede na liečbu (CR, nPR alebo PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
Výskyt CR	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Trvanie odpovede na liečbu*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Prežívanie bez ochorenia (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Čas do začatia novej liečby	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Výskyt odpovede na liečbu a výskyt CR (kompletnej remisie) boli analyzované s použitím Chí-kvadrát testu.

NR: nedosiahnuté; n.a.: neaplikovateľné

*: týka sa len pacientov, ktorí dosiahli CR (kompletnú remisiu), nPR (nodulárnu parciálnu remisiu), PR (parciálnu remisiu)

**: týka sa len pacientov, ktorí dosiahli CR

Tabuľka 2b Prvá línia liečby chronickej lymfocytovej leukémie
Hodnoty hazard ratio pre prežívanie bez progresie ochorenia podľa štádia ochorenia podľa Bineta (ITT) - medián obdobia sledovania bol 48,1 mesiaca

Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)	Počet pacientov		Hazard Ratio (95% IS)	p-hodnota (Waldov test, neupravený)
	FC	R-FC		
Štádium A podľa Bineta	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Štádium B podľa Bineta	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Štádium C podľa Bineta	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

IS: Interval spoľahlivosti

V štúdií zameranej na relabujúcu/refraktérnu CLL bol medián prežívania bez progresie ochorenia (primárny cieľ štúdie) 30,6 mesiaca v skupine s R-FC a 20,6 mesiaca v skupine s FC ($p = 0,0002$, long-rank test). Prínos z hľadiska PFS sa pozoroval takmer vo všetkých podskupinách pacientov analyzovaných podľa východiskového rizika ochorenia. V skupine s R-FC bolo v porovnaní so skupinou s FC hlásené mierne, ale nevýznamné zlepšenie celkového prežívania. K dispozícii nie sú žiadne FK/klinické údaje týkajúce sa pacientov s refraktérnym alebo relabujúcim ochorením.

Tabuľka 3 Liečba relabujúcej/refraktérnej chronickej lymfocytovej leukémie - prehľad výsledkov účinnosti pri liečbe MabTherou plus FC oproti liečbe len FC (medián obdobia sledovania bol 25,3 mesiaca)

Parameter účinnosti	Kaplanov-Meierov odhad priemerného času do udalosti (mesiace)			Zníženie rizika
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-Rank p-hodnota	
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Celkové prežívanie	51,9	NR	0,2874	17 %
Prežívanie bez udalosti	19,3	28,7	0,0002	36 %
Výskyt odpovede na liečbu (CR, nPR, alebo PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
Výskyt CR	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Trvanie odpovede na liečbu*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Prežívanie bez ochorenia (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Čas do začatia novej liečby CLL	34,2	NR	0,0024	35 %

Výskyt odpovede na liečbu a výskyt CR boli analyzované s použitím Chí-kvadrát testu.

*: týka sa len pacientov, ktorí dosiahli CR, nPR, PR; NR: nedosiahnuté;

n.a.: neaplikovateľné

**: týka sa len pacientov, ktorí dosiahli CR;

Výsledky z ďalších podporných štúdií, v ktorých sa použila MabThera v kombinácii s inými režimami chemoterapie (vrátane CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustínu a kladribínu) na liečbu pacientov s dovtedy neliečenou CLL a/alebo pacientov s relabujúcou/refraktérnou CLL, tiež preukázali vysoký výskyt celkovej odpovede na liečbu s prínosom z hľadiska PFS, i keď s mierne zvýšenou toxicitou (hlavne myelotoxicitou). Tieto štúdie podporujú použitie MabThery s akoukoľvek chemoterapiou. Údaje získané približne u 180 pacientov predliečených MabTherou preukázali klinický prínos (vrátane CR) a podporujú opakovanú liečbu MabTherou.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s rituximabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s CLL. Informáciu o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

MabThera vo fixnej dávke 1 600 mg bola subkutánne podávaná v 4-týždňových intervaloch počas 5 cyklov, po prvom cykle s intravenóznou formou MabThery, pacientom s dovtedy neliečenou CLL, a to v kombinácii s chemoterapiou (fludarabín a cyklofosfamid (FC)). Hodnota C_{max} MabThery v sére v 6 cykle bola nižšia v skupine so subkutánnou formou ako v skupine s intravenóznou formou, pričom geometrický priemer (CV%) hodnôt bol 202 (36,1) $\mu\text{g/ml}$ pri subkutánnej forme a 280 (24,6) $\mu\text{g/ml}$ pri intravenózne forme a výsledný pomer geometrických priemerov ($C_{max, s.c.}/C_{max, i.v.}$) bol 0,719 (90% IS: 0,653; 0,792). Geometrický priemer t_{max} v skupine so subkutánnou formou MabThery bol približne 3 dni v porovnaní s t_{max} dosahovaným na konci alebo krátko pred koncom infúzie v skupine s intravenóznou formou MabThery. Geometrický priemer hodnôt C_{trough} (CV%) v 5. cykle (pred podaním dávky v 6. cykle) bol vyšší v skupine so subkutánnou formou MabThery ako v skupine s intravenóznou formou MabThery; 97,5 $\mu\text{g/ml}$ (42,6) oproti 61,5 $\mu\text{g/ml}$ (63,9) v uvedenom poradí a výsledný upravený pomer geometrických priemerov [90% IS] bol 1,53 [1,27 - 1,85]. Podobne aj geometrický priemer hodnôt AUC (CV%) v 6. cykle bol vyšší v skupine so subkutánnou formou ako v skupine s intravenóznou formou; 4 088 $\mu\text{g}\cdot\text{deň/ml}$ (34,2) oproti 3 630 $\mu\text{g}\cdot\text{day/ml}$ (32,8) v uvedenom poradí a výsledný upravený pomer geometrických priemerov [90% IS] bol 1,10 [0,98 - 1,24]. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov zo štúdie BO25341 (SAWYER) bola absolútna biologická dostupnosť odhadnutá na 68,4 %.

Distribúcia/eliminácia

Odhadovaný polčas subkutánnej formy MabThery v dávke 1 600 mg je 30 dní, odhadovaný klírens je 0,22 l/deň a distribučný objem v centrálnom kompartmente je 4,65 l.

Osobitné skupiny pacientov

Tak ako je to typické pre monoklonálne protilátky, FK parametre rituximabu záviseli od telesných rozmerov. Všetky hodnoty týkajúce sa klírnsu a objemu sa zvyšovali so zvyšujúcou sa BSA. Centrálny distribučný objem bol okrem toho mierne (9 %) nižší u žien v porovnaní s mužmi. Hodnoty absorpcie subkutánnej formy sa znižovali so zvyšujúcim sa BMI. Kondicionálne simulácie, ktoré súhrnne hodnotili expozíciu rituximabu v závislosti od všetkých telesných rozmerov, preukázali, že hoci subkutánne podávanie fixnej dávky vedie k väčším rozdielom v expozícii (C_{trough} a AUC_{τ}) medzi osobami s malými a veľkými telesnými rozmermi v porovnaní s intravenóznym podávaním dávky upravenej na telesnú hmotnosť, umožňuje, aby sa hodnoty C_{trough} a AUC_{τ} dosiahnuté v skupinách so všetkými telesnými hodnotami udržali na hodnotách, ktoré nie sú nižšie ako tie, ktoré sa dosahujú po intravenóznom podávaní, a preto sa pri ňom dosahuje prinajmenšom rovnaká saturácia cieľovej štruktúry ako pri intravenóznom podávaní. U osôb vážiacich > 90 kg boli hodnoty C_{trough} po intravenóznom a subkutánnom podávaní rovnaké. U osôb vážiacich 60 - 90 kg a < 60 kg boli priemerné hodnoty C_{trough} po intravenóznom podávaní približne o 16 % a 34 % nižšie, v uvedenom poradí, ako po subkutánnom podávaní. Podobne aj u osôb vo vysokom tertile BSA boli hodnoty C_{trough} po intravenóznom a subkutánnom podávaní rovnaké. U osôb v strednom a nízkom tertile BSA boli priemerné hodnoty C_{trough} po intravenóznom podávaní približne o 12 % a 26 % nižšie, v uvedenom poradí, ako po subkutánnom podávaní.

Okrem závislosti od telesného rozmeru sa zistilo, že časovo závislý klírens bol vyšší u osôb s väčšou východiskovou veľkosťou nádoru, čo je v zhode s elimináciou sprostredkovanou cieľovou štruktúrou. Vyšší časovo závislý klírens u osôb s väčšou nádorovou záťažou viedol k nižšej počiatočnej expozícii ako u osôb s menšou nádorovou záťažou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dokázalo sa, že rituximab má vysokú špecifickosť pre CD20 antigén, ktorý sa nachádza na B-bunkách. V toxikologických štúdiách na makakoch sa nedokázal žiadny iný účinok okrem predpokladanej, farmakologicky navodenej deplécie B-buniek v periférnej krvi a lymfatickom tkanive.

Uskutočnili sa štúdie vývojovej toxicity na makakoch v dávkach až do 100 mg/kg (liečba počas 20. - 50. dňa tehotnosti) a nepreukázala sa toxicita rituximabu na plod. Avšak pozorovala sa farmakologická deplécia B-buniek závislá od dávky v lymfoidných orgánoch plodu, ktorá trvala postnatálne a bola sprevádzaná poklesom hladiny IgG u čerstvo narodených postihnutých mláďat. Počty B-buniek u týchto zvierat sa vrátili do normálnych hodnôt v priebehu 6 mesiacov po narodení a nezhoršili reakciu na imunizáciu.

Nevykonal sa štandardné testy na zisťovanie mutagenity, pretože uvedené testy nie sú pre túto molekulu relevantné. Nevykonal sa žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách na určenie možnej karcinogenity rituximabu.

Nevykonal sa žiadne špecifické štúdie na stanovenie vplyvu rituximabu alebo rHuPH20 na fertilitu. V štúdiách celkovej toxicity na makakoch sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na reprodukčné orgány samcov alebo samíc. Navyše sa nepreukázal žiadny vplyv rHuPH20 na kvalitu semena.

V štúdiách embryofetálneho vývoja na myšiach spôsobil rHuPH20 zníženie telesnej hmotnosti plodov a stratu zahniezdených vajíčok pri systémových expozíciách dostatočne prevyšujúcich terapeutickú expozíciu u ľudí.

Nie sú žiadne dôkazy o dysmorfogenéze (t.j. teratogenéze) vyplývajúcej zo systémovej expozície rHuPH20.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20)

Histidín

Histidínium-chlorid, monohydrát

Dihydrát α, α -trehalózy

Metionín

Polysorbát 80 (E433)

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neboli pozorované žiadne inkompatibility medzi subkutánnou formou MabThery a polypropylénovým alebo polykarbonátovým materiálom injekčných striekačiek alebo prenosovými a injekčnými ihlami z nehrdzavejúcej ocele a polyetylénovými kónusovými uzávermi typu Luer.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená liekovka

3 roky

Po prvom otvorení

Po prenose z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky je roztok subkutánnej formy MabThery fyzikálne a chemicky stabilný 48 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C a následne 8 hodín pri teplote 30 °C pri rozptýlenom dennom svetle.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, príprava lieku sa má vykonať za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I s butylkaučukovou zátkou s hliníkovou plombou a modrým plastovým vyklápacím viečkom, ktorá obsahuje 1 600 mg/13,4 ml rituximabu.

Každá škatuľa obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

MabThera sa dodáva v sterilných, nepyrogénnych injekčných liekovkách na jednorazové použitie bez obsahu konzervačných látok. Na prípravu MabThery použite sterilnú ihlu a injekčnú striekačku. Injekčné liekovky sú vybavené odlepovacou nálepkou s označením (sily) obsahu balenia, spôsobu podávania a indikácie. Táto nálepka sa má z injekčnej liekovky odlepiť a nalepiť na striekačku ešte pred použitím. Je nutné prísne dodržiavať nasledujúce body týkajúce sa použitia a likvidácie injekčných striekačiek a iných ostrých zdravotníckych predmetov:

- Injekčné ihly a injekčné striekačky sa nikdy nesmú používať opakovane.
- Vložte všetky použité injekčné ihly a injekčné striekačky do nádoby na ostré predmety (do odpadovej nádoby odolnej voči prepichnutiu).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/98/067/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. júna 1998
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. mája 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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,
Kórea

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639, Grenzach-Wyhlen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizík**

Neonkologické indikácie:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí pre všetkých lekárov, u ktorých sa očakáva, že predpisujú MabTheru zabezpečiť nasledovné:

Informáciu o lieku

Kartu pacienta

Karta pacienta k MabThere pri neonkologických indikáciách má obsahovať nasledujúce upozornenia:

- Informáciu o potrebe vždy nosiť kartu a ukázať kartu všetkým ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom
- Upozornenie o riziku vzniku infekcií a PML vrátane príznakov
- Informácie o potrebe, aby pacient kontaktoval svojho lekára v prípade, že sa objavia príznaky

Kartu pacienta musí pred distribúciou odsúhlasiť národná autorita.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

MabThera 100 mg koncentrát na infúzny roztok
rituximab

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 10 mg/ml rituximabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Citrónan sodný, polysorbát 80, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekcie.

Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

100 mg / 10 ml

2 injekčné liekovky s obsahom 10 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútrožilové použitie po nariedení

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/98/067/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

MabThera 100 mg koncentrát na infúzny roztok
rituximab

i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na vnútrožilové podanie po nariedení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

10 ml injekčná liekovka (10 mg/ml)
100 mg / 10 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

MabThera 500 mg koncentrát na infúzny roztok
rituximab

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 10 mg/ml rituximabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Citrónan sodný, polysorbát 80, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekcie.

Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

500 mg / 50 ml

1 injekčná liekovka s obsahom 50 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútrožilové použitie po nariadení

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/98/067/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

MabThera 500 mg koncentrát na infúzny roztok
rituximab

i.v.

2. SPÔSOB PODANIA

Na vnútrožilové podanie po nariedení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

50 ml injekčná liekovka (10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

MabThera 1 400 mg roztok na subkutánnu injekciu
rituximab

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 1 400 mg/11,7 ml rituximabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20)
Histidín
Histidínium-chlorid, monohydrát
Dihydrát α, α -trehalózy
Metionín
Polysorbát 80
Voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 400 mg/11,7 ml
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na podkožné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/98/067/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

MabThera 1 400 mg roztok na subkutánnu injekciu
rituximab

subkutánne

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Len na podkožné použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

1 400 mg/11,7 ml

6. INÉ

Informácie uvedené na odlepovacej nálepke

Lot
MabThera 1 400 mg
rituximab

1 400 mg/11,7 ml

s.c. pre Non-Hodgkinov lymfóm

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

MabThera 1 600 mg roztok na subkutánnu injekciu
rituximab

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 1 600 mg/13,4 ml rituximabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20)
Histidín
Histidínium-chlorid, monohydrát
Dihydrát α, α -trehalózy
Metionín
Polysorbát 80
Voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 600 mg/13,4 ml
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na podkožné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/98/067/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

MabThera 1 600 mg roztok na subkutánnu injekciu
rituximab

subkutánne

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Len na podkožné použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

1 600 mg/13,4 ml

6. INÉ

Informácie uvedené na odlepovacej nálepke

Lot
MabThera 1 600 mg
rituximab

1 600 mg/13,4 ml

s.c. pre Chronickú lymfocytovú leukémiu

KARTA PACIENTA S NEONKOLOGICKÝMI INDIKÁCIAMI

Karta k MabThera pre pacientov s neonkologickými ochoreniami

Prečo som dostal túto kartu?

Tento liek môže zvyšovať vašu náchylnosť na infekcie. Táto karta vám povie:

- Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete MabTheru
- Aké sú prejavy infekcie
- Čo máte urobiť, ak si myslíte, že ste sa mohli nakaziť infekciou.

Na zadnej strane je miesto pre vaše meno a meno vášho lekára a jeho telefónne číslo.

Čo mám robiť s touto kartou?

- Túto kartu vždy noste so sebou - napríklad vo vašej náprsníčkovej taške alebo v peňaženke.
- Túto kartu ukážte každému lekárovi, zdravotnej sestre alebo zubárovi, ktorého navštívite - nielen špecialistovi, ktorý vám predpisuje MabTheru.

Túto kartu noste so sebou ešte 2 roky po vašej poslednej dávke MabThery. Je to z dôvodu, že vedľajšie účinky sa môžu objaviť aj niekoľko mesiacov po podaní vášho lieku.

Kedy nesmiem dostať MabTheru?

MabTheru nesmiete dostať, ak máte prebiehajúcu infekciu alebo závažný problém s imunitným systémom.

Ak teraz užívate, alebo ste v minulosti užívali lieky, ktoré môžu ovplyvňovať imunitný systém vrátane chemoterapie, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Čo ešte potrebujem vedieť?

MabThera môže zriedkavo spôsobiť závažnú infekciu mozgu, ktorá sa nazýva „progresívna multifokálna leukoencefalopatia“ alebo PML. PML môže byť smrteľná.

- Prejavy PML zahŕňajú:
 - Zmätenosť, výpadok pamäti alebo ťažkosti s myslením
 - Stratu rovnováhy alebo zmenu v chôdzi alebo v reči
 - Menšiu silu alebo slabosť na jednej strane tela
 - Rozmazané videnie alebo stratu videnia.

Ak sa u vás vyskytne niečo z uvedeného, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Máte ich tiež informovať o vašej liečbe MabTherou.

Kde môžem získať viac informácií?

Viac informácií si pozrite v písomnej informácii pre používateľa MabThery.

Dátum začiatku liečby a kontaktné údaje

Dátum poslednej infúzie: _____

Dátum prvej infúzie: _____

Meno pacienta: _____

Meno lekára: _____

Kontaktné údaje lekára: _____

Uistite sa, že pri návšteve zdravotníckeho pracovníka máte so sebou zoznam všetkých vašich liekov.

Ak máte akékoľvek otázky k informáciám v tejto karte, obráťte sa, prosím, na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Aké sú prejavy pri nakazení infekciou? Dávajte si pozor na nasledujúce prejavy infekcie: • Horúčka alebo pretrvávajúci kašeľ • Úbytok telesnej hmotnosti • Bolesť bez toho, že by ste sa zranili • Celkový pocit choroby alebo apatie. Ak sa u vás vyskytne niečo z uvedeného, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Musíte ich tiež informovať o vašej liečbe MabTherou.	
--	--

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

MabThera 100 mg koncentrát na infúzny roztok

MabThera 500 mg koncentrát na infúzny roztok

rituximab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek možných vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je MabThera a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú MabTheru
3. Ako sa MabThera podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať MabTheru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je MabThera a na čo sa používa

Čo je MabThera

MabThera obsahuje liečivo „rituximab“. Je to typ bielkoviny nazývanej „monoklonálna protilátka“. Priľne na povrch typu bielej krvinky nazývanej B-lymfocyt. Keď rituximab priľne na povrch tejto krvinky, krvinka zanikne.

Na čo sa MabThera používa

MabThera sa môže používať na liečbu niekoľkých odlišných ochorení u dospelých a detí. Váš lekár môže predpísať MabTheru na liečbu:

a) non-Hodgkinovho lymfómu

Je to ochorenie lymfatického tkaniva (súčasť imunitného systému), ktoré postihuje typ bielych krviniek nazývaných B-lymfocyty.

U dospelých sa MabThera môže podávať samotná alebo s ďalšími liekmi nazývanými „chemoterapia“.

U dospelých pacientov, u ktorých je liečba účinná, sa MabThera môže používať ako udržiavacia liečba počas 2 rokov po skončení úvodnej liečby.

U detí a dospievajúcich sa MabThera podáva v kombinácii s „chemoterapiou“.

b) chronickej lymfocytovej leukémie

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je najčastejšia forma leukémie u dospelých. CLL postihuje hlavne lymfocyty, B-bunky, ktoré pochádzajú z kostnej drene a vyvíjajú sa v lymfatických uzlinách.

Pacienti s CLL majú veľmi veľa abnormálnych lymfocytov, ktoré sa hromadia hlavne v kostnej dreni a krvi. Delenie týchto abnormálnych B-lymfocytov je príčinou príznakov, ktoré môžete pociťovať.

MabThera v kombinácii s chemoterapiou ničí tieto bunky, ktoré sa postupne odstraňujú z tela pomocou biologických procesov.

c) reumatoidnej artritídy

MabThera sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy. Reumatoidná artritída je ochorenie kĺbov.

B-lymfocyty spôsobujú niektoré zo symptómov, ktoré máte. MabThera sa používa na liečbu

reumatoidnej artritídy u pacientov, ktorí vyskúšali iné lieky, avšak tieto lieky prestali buď účinkovať, neúčinkovali dostatočne alebo vyvolávali vedľajšie účinky. MabThera sa zvyčajne používa spolu

s iným liekom, ktorý sa nazýva metotrexát.

MabThera spomaľuje poškodenie kĺbov spôsobené reumatoidnou artritídou a zlepšuje schopnosť vykonávať bežné denné činnosti.

Najlepšia reakcia (odpoveď) na liečbu MabTherou sa pozoruje u osôb, ktoré majú pozitívny krvný test na reumatoidný faktor (RF) a/alebo anticyklický citrulínový peptid (anti-CCP). Obe dva testy sú pri reumatoidnej artritíde zvyčajne pozitívne a pomáhajú potvrdiť diagnózu.

d) granulomatózy s polyangiitídou alebo mikroskopickej polyangiitídy

MabThera sa používa na liečbu dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších s granulomatózou s polyangiitídou (predtým nazývanou Wegenerova granulomatóza) alebo mikroskopickou polyangiitídou a užíva sa v kombinácii s kortikosteroidmi.

Granulomatóza s polyangiitídou a mikroskopická polyangiitída sú dve formy zápalu krvných ciev, ktoré postihujú predovšetkým pľúca a obličky, no môžu postihnúť aj iné orgány. B-lymfocyty sa podieľajú na zapríčinení týchto ochorení.

e) pemphigus vulgaris

MabThera sa používa na liečbu pacientov so stredne ťažkým až ťažkým pemphigus vulgaris. Pemphigus vulgaris je autoimunitné ochorenie, ktoré spôsobuje bolestivé pľuzgiere na koži a sliznici úst, nosa, hrdla a pohlavných orgánov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú MabTheru

MabTheru nesmiete dostať, ak:

- ste alergický na rituximab, iné bielkoviny, ktoré sú podobné rituximabu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- máte v súčasnosti závažné prebiehajúce infekčné ochorenie
- máte oslabený imunitný systém
- máte závažné zlyhanie srdca alebo závažné nekontrolované ochorenie srdca a máte reumatoidnú artritídu, granulomatózu s polyangiitídou, mikroskopickú polyangiitídu alebo pemphigus vulgaris.

MabTheru nesmiete dostať, ak sa vás niečo z uvedeného týka. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú MabTheru.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako vám začnú podávať MabTheru, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak

- ste už niekedy mali alebo môžete mať v súčasnosti infekčnú hepatitídu (zápal pečene, žltacku). Je to z dôvodu, že MabThera môže v niektorých prípadoch spôsobiť opakované prejavy infekčnej hepatitídy B, ktorá môže byť vo veľmi zriedkavých prípadoch smrteľná. Pacientov, ktorí niekedy mali infekčnú hepatitídu B, bude ich lekár starostlivo kontrolovať kvôli prejavom tejto infekcie
- ste niekedy mali problémy so srdcom (ako napríklad anginu pectoris - bolesť na hrudníku, palpitácie - búšenie srdca alebo zlyhanie srdca) alebo problémy s dýchaním.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú MabTheru. Je možné, že bude potrebné, aby vám váš lekár venoval počas liečby MabTherou osobitnú starostlivosť.

Tento liek obsahuje 7,0 mg polysorbátu 80 v každej 10 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,7 mg/ml, a 35,0 mg polysorbátu 80 v každej 50 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,7 mg/ml. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

Poraďte sa so svojím lekárom aj ak si myslíte, že môžete potrebovať v blízkej budúcnosti očkovanie, vrátane očkovaní, ktoré sú potrebné pri cestovaní do iných krajín. Niektoré očkovacie látky sa nemajú

podávať v rovnakom čase ako MabThera alebo mesiace po tom, čo vám podajú MabTheru. Váš lekár skontroluje, či máte byť pred podaním MabThery zaočkováný.

Ak máte reumatoidnú artritídu, granulomatózu s polyangiitídou, mikroskopickú polyangiitídu alebo pemphigus vulgaris povedzte tiež vášmu lekárovi

- ak si myslíte, že máte infekciu, dokonca i miernu ako je prechladnutie. Bunky, ktoré sa zničia MabTherou, pomáhajú v boji s infekciou a predtým ako vám podajú MabTheru je nutné počkať, dokiaľ infekcia odznie. Taktiež, prosím, povedzte svojmu lekárovi, ak ste mali v minulosti časté infekcie, alebo ak trpíte závažnými infekciami.

Deti a dospievajúci

Non-Hodgkinov lymfóm

MabThera sa môže používať na liečbu detí a dospievajúcich, vo veku 6 mesiacov a starších, s non-Hodgkinovým lymfómom, konkrétne s CD20 pozitívnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBCL z angl. diffuse large B-cell lymphoma), Burkittovým lymfómom (BL)/Burkittovou leukémiou (akútnou leukémiou zo zrelých B-buniek) (BAL) alebo s atypickým Burkittovým lymfómom (BLL z angl. Burkitt-like lymphoma). Predtým ako vám alebo vášmu dieťaťu začnú podávať tento liek, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru, ak vy alebo vaše dieťa máte menej ako 18 rokov.

Granulomatóza s polyangiitídou alebo mikroskopická polyangiitída

MabThera sa môže používať na liečbu detí a dospievajúcich, vo veku 2 rokov a starších, s granulomatózou s polyangiitídou (predtým nazývanou Wegenerova granulomatóza) alebo mikroskopickou polyangiitídou. Nie je veľa informácií o použití MabThery u detí a dospievajúcich s inými ochoreniami.

Predtým ako vám alebo vášmu dieťaťu začnú podávať tento liek, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru, ak vy alebo vaše dieťa máte menej ako 18 rokov.

Iné lieky a MabThera

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis a liekov rastlinného pôvodu. Je to z dôvodu, že MabThera môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré ďalšie lieky. Takisto niektoré ďalšie lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje MabThera.

Vášho lekára informujte najmä v prípade:

- ak užívate lieky proti vysokému krvnému tlaku. Možno vás lekár požiada, aby ste takéto ďalšie lieky neužívali 12 hodín predtým, ako vám podajú MabTheru. Je to z dôvodu, že u niektorých ľudí dochádza počas podávania MabThery k poklesu krvného tlaku
- ak ste niekedy užívali lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém - ako napríklad chemoterapiu alebo imunosupresívne lieky (lieky potláčajúce imunitný systém)

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú MabTheru.

Tehotenstvo a dojčenie

Musíte informovať svojho lekára alebo zdravotnú sestru o tom, že ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Je to z dôvodu, že MabThera môže prechádzať placentou a môže poškodiť vaše dieťa.

Ak ste žena v plodnom veku, vy a váš partner musíte počas liečby MabTherou používať účinný spôsob antikoncepcie (zabránenia počatiu). Musíte tak robiť aj počas 12 mesiacov po podaní vašej poslednej dávky MabThery.

MabThera prechádza do materského mlieka vo veľmi malých množstvách. Vzhľadom na to, že dlhodobé účinky u dojčiat nie sú známe, z preventívnych dôvodov sa dojčenie neodporúča počas liečby Mabtherou a počas 6 mesiacov po ukončení liečby.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je známe, či MabThera ovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje.

MabThera obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 52,6 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 10 ml injekčnej liekovke a 263,2 mg sodíka v každej 50 ml injekčnej liekovke.

To sa rovná 2,6 % (pre 10 ml injekčnú liekovku) a 13,2 % (pre 50 ml injekčnú liekovku) odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako sa MabThera podáva

Ako sa tento liek podáva

MabTheru vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra, ktorí majú skúsenosti s touto liečbou. Počas toho, ako vám bude tento liek podávaný, vás budú starostlivo sledovať. Je to pre prípad, že by sa u vás vyskytli nejaké vedľajšie účinky. MabTheru vám vždy podajú po kvapkách (vnútrožilovou infúziou).

Lieky podané pred každým podaním MabThery

Predtým ako vám podajú MabTheru, vám budú podané iné lieky (premedikácia) na zabránenie alebo zníženie výskytu možných vedľajších účinkov.

Aké množstvo lieku vám podajú a ako často vám ho podajú

a) Ak sa liečite na non-Hodgkinov lymfóm

- *Ak dostávate samotnú MabTheru*
MabTheru vám podajú raz týždenne počas 4 týždňov. Opakované cykly liečby MabTherou sú možné.
- *Ak dostávate MabTheru s chemoterapiou*
MabTheru vám podajú v ten istý deň ako vašu chemoterapiu. Zvyčajne sa podáva raz za 3 týždne, celkovo 8-krát.
- *Ak budete na liečbu dobre reagovať*, môžu vám MabTheru podávať ako udržiavaciu liečbu raz za 2 alebo 3 mesiace počas dvoch rokov. Váš lekár to môže zmeniť v závislosti od toho, ako budete reagovať na liek.
- *Ak máte menej ako 18 rokov*, MabTheru vám budú podávať s chemoterapiou. MabTheru dostanete najviac 6-krát počas 3,5- až 5,5-mesačného obdobia.

b) Ak sa liečite na chronickú lymfocytovú leukémiu

Keď sa liečite MabTherou v kombinácii s chemoterapiou, podajú vám infúziu MabThery v deň 0 cyklu 1 a potom 1. deň každého cyklu, a to počas celkovo 6 cyklov. Každý cyklus trvá 28 dní. Chemoterapia sa má podať až po infúzii MabThery. Váš lekár rozhodne, či máte dostávať súbežnú podpornú liečbu.

c) Ak sa liečite na reumatoidnú artritídu

Každý cyklus liečby sa skladá z dvoch samostatných infúzií, ktoré sa podávajú s odstupom 2 týždne. Opakované cykly liečby MabTherou sú možné. Podľa príznakov a symptómov vášho ochorenia váš lekár rozhodne, kedy máte dostať ďalšiu MabTheru. Odteraz to môže byť niekoľko mesiacov.

d) Ak sa liečite na granulomatózu s polyangiitídou alebo mikroskopickú polyangiitídu

Pri liečbe MabTherou sa používajú štyri samostatné infúzie, ktoré sa podávajú v týždenných intervaloch. Kortikosteroidy sa zvyčajne podávajú injekciou pred začatím liečby MabTherou. Kortikosteroidy, ktoré sa podávajú cez ústa, vám môže váš lekár predpísať kedykoľvek na liečbu vášho ochorenia.

Ak máte 18 rokov a viac a dobre reagujete na liečbu, môže vám byť podaná MabThera ako udržiavacia liečba. Liečba sa bude podávať vo forme 2 samostatných infúzií, ktoré sa podávajú oddelene s odstupom 2 týždňov, za ktorými nasleduje 1 infúzia každých 6 mesiacov počas najmenej

2 rokov. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vás bude liečiť MabTherou dlhšie (až do 5 rokov) v závislosti od toho, ako reagujete na liek.

e) Ak sa liečite na pemphigus vulgaris

Každý cyklus liečby sa skladá z dvoch samostatných infúzií, ktoré sa podávajú s odstupom 2 týždňov. Ak budete na liečbu dobre reagovať, môžu vám MabTheru podávať ako udržiavaciu liečbu. V takomto prípade vám MabTheru podajú 1 rok a 18 mesiacov po úvodnej liečbe a potom raz za 6 mesiacov ak to bude potrebné alebo to váš lekár môže zmeniť v závislosti od toho, ako dobre budete reagovať na tento liek.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina vedľajších účinkov je mierna až stredne závažná, ale niektoré môžu byť závažné a vyžadovať liečbu. Zriedkavo, niektoré z týchto reakcií boli smrteľné.

Reakcie na infúziu

Počas prvých 24 hodín po infúzii sa u vás môže objaviť horúčka, zimnica a triaška. Menej často sa môže u niektorých pacientov vyskytovať bolesť v mieste podania infúzie, pľuzgiere na koži, svrbenie, nevoľnosť (nauzea), únava, bolesť hlavy, ťažkosti s dýchaním, zvýšený krvný tlak, sipot, nepríjemné pocity v krku, opuch jazyka alebo hrdla, svrbenie nosa alebo nachladnutie, vracanie, sčervenanie pokožky alebo búšenie srdca, srdcový infarkt alebo nízky počet krvných doštičiek. Ak máte ochorenie srdca alebo angínu, tieto reakcie sa môžu zhoršiť. **Povedzte ihneď osobe, ktorá podáva infúziu**, ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa objaví ktorýkoľvek z týchto symptómov, pretože môže byť potrebné spomaliť infúziu alebo ju ukončiť. Môžete potrebovať ďalšiu liečbu antihistaminikom (liekom na liečbu alergie) alebo paracetamolom. V infúzii možno pokračovať, keď tieto symptómy prejdú alebo sa zlepšia. Výskyt týchto reakcií je menej pravdepodobný po druhej infúzii. Váš lekár môže rozhodnúť, že vašu liečbu MabTherou ukončí, ak sú tieto reakcie závažné.

Infekcie

Ihneď informujte svojho lekára, ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytnú prejavy infekcie zahŕňajúce:

- horúčku, kašeľ, bolesť v hrdle, pálivú bolesť pri močení alebo pocit slabosti alebo celkovej choroby
- výpadok pamäti, ťažkosti s myslením, ťažkosti s chôdzou alebo stratu zraku - môžu byť spôsobené veľmi zriedkavou závažnou infekciou mozgu, ktorá vedie k úmrtiu (progresívna multifokálna leukoencefalopatia alebo PML)
- horúčku, bolesť hlavy a stuhnutú šiju, problémy s koordináciou (ataxiu), zmenu osobnosti, halucinácie, zmenené vedomie, kŕče alebo kómu - môžu byť spôsobené závažnou infekciou mozgu (enterovírusová meningoencefalitída), ktorá môže viesť k úmrtiu

Počas liečby MabTherou môžete byť náchylnejší na infekcie. Takýmito infekciami sú často nádchy, ale vyskytli sa aj prípady zápalu pľúc, infekcie močových ciest a závažné vírusové infekcie. Tieto infekcie sú uvedené ďalej pod „Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú“.

Ak ste liečený na reumatoidnú artritídu, granulomatózu s polyangiitídou, mikroskopickú polyangiitídu alebo pemphigus vulgaris, nájdete tieto informácie tiež v Karte pre pacienta, ktorú vám dá lekár. Je dôležité, aby ste si ponechali túto kartu a ukázali ju vášmu partnerovi alebo opatrovníkovi.

Kožné reakcie

Veľmi zriedkavo sa môžu vyskytnúť závažné kožné ochorenia s pľuzgiermi, ktoré môžu ohrozovať život. Začervenanie, často spojené s pľuzgiermi, ktoré môžu byť na koži alebo slizniciach, napríklad v ústach, na pohlavných orgánoch alebo očných viečkach, niekedy môže byť sprevádzané horúčkou.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

a) Ak sa vy alebo vaše dieťa liečite na non-Hodgkinov lymfóm alebo na chronickú lymfocytovú leukémiu

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bakteriálne alebo vírusové infekcie, zápal priedušiek (bronchitída)
- nízky počet bielych krviniek s horúčkou alebo bez horúčky alebo nízky počet krvných buniek nazývaných „krvné doštičky“
- napínanie na vracanie (nauzea)
- vypadávanie vlasov na ohraničených plochách, triaška, bolesť hlavy
- znížená imunita - kvôli nižším hladinám protilátok nazývaných „imunoglobulíny“ (IgG) v krvi, ktoré pomáhajú chrániť pred infekciou

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie krvi (sepsa - otrava krvi), zápal pľúc, pásový opar, nádcha, infekcie priedušiek, plesňové infekcie, infekcie neznámeho pôvodu, zápal prínosových dutín, hepatitída B
- nízky počet červených krviniek (anémia), nízky počet všetkých krvných buniek
- alergické reakcie (precitlivenosť)
- vysoká hladina cukru v krvi, úbytok telesnej hmotnosti, opuch tváre a tela, vysoké hladiny enzýmu „LDH“ v krvi, nízke hladiny vápnika v krvi
- nezvyčajné pocity na koži - napríklad znížená citlivosť, štipanie, pichanie, pálenie, pocit, že vám niečo lezie po koži, znížená citlivosť na dotyk
- nepokoj, problémy so zaspávaním
- silné sčervenanie tváre a iných miest kože ako dôsledok rozšírenia krvných ciev
- závraty alebo úzkosť
- zvýšená tvorba slz, problémy so slznými kanálkami, zápal očnej spojovky (konjunktivitída)
- zvonenie v ušiach, bolesť ucha
- problémy so srdcom - napríklad srdcový záchvat, nepravidelný alebo zvýšený srdcový tep
- vysoký alebo nízky krvný tlak (nízky krvný tlak najmä pri postavení sa)
- zúženie svalov dýchacích ciest, ktoré spôsobuje pískavé dýchanie (bronchospazmus), zápal, podráždenie v pľúcach, v hrdle alebo v prínosových dutinách, namáhavé dýchanie, vodnatý výtok z nosa
- vracanie, hnačka, bolesť brucha, podráždenie alebo vriedky v hrdle a v ústach, problémy s prehĺtaním, zápcha, porucha trávenia
- poruchy príjmu potravy, nedostatočný príjem potravy, ktorý vedie k úbytku telesnej hmotnosti
- žihľavka, zvýšené potenie, nočné potenie
- problémy so svalmi - napríklad stuhnuté svaly, bolesť kĺbov alebo svalov, bolesť chrbta a šije
- bolesť v oblasti nádoru
- celkový pocit nepohody alebo znepokojenia alebo únavy, triaška, príznaky chrípky
- zlyhanie viacerých telesných orgánov

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- problémy so zrážaním krvi, znížená tvorba červených krviniek a zvýšený rozklad červených krviniek (aplastická hemolytická anémia), opuchnuté alebo zväčšené lymfatické uzliny
- pokles nálady a strata záujmu alebo radosti z obvyklých činností, nervozita
- problémy s chuťou - napríklad zmena vo vnímaní chutí
- problémy so srdcom - napríklad spomalenie srdcového tepu alebo bolesť na hrudi (angína)
- astma, nedostatočné okysličenie orgánov tela
- opuch brucha

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- krátkodobé zvýšenie množstva niektorých typov protilátok v krvi (nazývaných imunoglobulíny - IgM), chemické poruchy v krvi spôsobené rozpadom odumretých rakovinových buniek
- poškodenie nervov v rukách a nohách, ochrnutá tvár
- zlyhanie srdca
- zápal krvných ciev vrátane tých, ktoré vedú ku kožným príznakom
- zlyhanie dýchania
- poškodenie črevnej steny (prederavenie)
- závažné problémy s kožou, ktoré spôsobujú pľuzgiere, ktoré môže ohrozovať život. Začervenanie, často spojené s pľuzgiermi, ktoré môžu byť na koži alebo slizniciach, napríklad v ústach, na pohlavných orgánoch alebo očných viečkach, niekedy môže byť sprevádzané horúčkou
- zlyhanie obličiek
- závažná strata zraku

Neznáme vedľajšie účinky (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- zníženie počtu bielych krviniek, ku ktorému nedôjde ihneď
- znížený počet krvných doštičiek bezprostredne po infúzii - tento stav možno zvrátiť, ale v zriedkavých prípadoch môže byť smrteľný
- strata sluchu, strata iných zmyslov
- infekcia/zápal mozgu a mozgových blán (enterovírusová meningoencefalitída)

Deti a dospievajúci s non-Hodgkinovým lymfómom:

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich s non-Hodgkinovým lymfómom boli vo všeobecnosti podobné vedľajším účinkom u dospelých s non-Hodgkinovým lymfómom alebo s chronickou lymfocytovou leukémiou. Najčastejšie zaznamenanými vedľajšími účinkami boli horúčka spojená s nízkou hladinou typu bielych krviniek (neutrofilov), zápal alebo bolestivé ranky na sliznici ústnej dutiny a alergické reakcie (precitlivenosť).

b) Ak sa už liečite na reumatoidnú artritídu

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie ako pneumónia (bakteriálny zápal pľúc)
- bolesť pri močení (infekcia močových ciest)
- alergické reakcie, ktoré sa najčastejšie objavajú počas infúzie, ale môžu sa objaviť až do 24 hodín po infúzii
- zmeny tlaku krvi, nevoľnosť, vyrážky, horúčka, pocit svrbenia, kvapkanie z nosa alebo upchatý nos a kýchanie, triaška, rýchly pulz a únava
- bolesti hlavy
- zmeny v laboratórnych vyšetreniach uskutočnených vašim lekárom. Medzi ne patrí znížené množstvo niektorých špecifických bielkovín v krvi (imunoglobulínov), ktoré pomáhajú chrániť pred infekciou

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie ako zápal priedušiek (bronchitída)
- pocit upchatosti alebo pulzujúca bolesť v oblasti za nosom, lícami a očami (zápal prínosových dutín, sinusitída), bolesť brucha, vracanie a hnačka, ťažkosti s dýchaním
- plesňová infekcia chodidla (tzv. atletická noha)
- vysoká hladina cholesterolu v krvi
- nezvyčajné pocity na koži ako znížená citlivosť, štipanie, pichanie alebo pálenie, ischias, migréna, závraty
- vypadávanie vlasov
- úzkosť, depresia

- poruchy trávenia, hnačka, reflux žalúdočnej kyseliny, dráždenie v hrdle a/alebo zvrhovatenie hrdla a úst
- bolesť žalúdka, chrbta, svalov a/alebo kĺbov

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- nadmerné zadržiavanie tekutín v tvári a tele
- zápal, dráždenie v pľúcach a v hrdle a/alebo pocit ich zvierania, kašeľ
- kožné reakcie vrátane žihľavky, svrbenia a vyrážok
- alergické reakcie vrátane sipania alebo dýchavičnosti, opuch tváre a jazyka, kolaps (mdloba)

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- súbor príznakov, ku ktorým dochádza v priebehu pár týždňov po podaní infúzie MabThery, vrátane reakcií podobných alergickým ako vyrážky, svrbenie, bolesť kĺbov, opuchnutie lymfatických uzlín a horúčka
- závažné kožné ochorenie s pľuzgiermi, ktoré môže ohrozovať život. Začervenanie, často spojené s pľuzgiermi, ktoré môžu byť na koži alebo slizniciach, napríklad v ústach, na pohlavných orgánoch alebo očných viečkach, niekedy môže byť sprevádzané horúčkou

Neznáme (častot sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- závažné vírusové infekcie
- infekcia/zápal mozgu a mozgových blán (enterovírusová meningoencefalitída)

Medzi ďalšie zriedkavo zaznamenané vedľajšie účinky zapríčinené MabTherou patrí znížený počet bielych krviniek (neutrofilov), ktoré pomáhajú bojovať proti infekcii. Niektoré infekcie môžu byť závažné (pozrite si, prosím, informácie o **Infekciách** v tejto časti).

c) Ak sa vy alebo vaše dieťa liečite na granulomatózu s polyangiitídou alebo mikroskopickú polyangiitídu

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie ako sú infekcie hrudníka, infekcie močových ciest (bolesť pri močení), prechladnutie a herpetické infekcie
- alergické reakcie, ktoré sa s najvyššou pravdepodobnosťou vyskytujú počas infúzie, ale môžu sa vyskytnúť až do 24 hodín po infúzii
- hnačka
- kašeľ alebo dýchavičnosť
- krvácanie z nosa
- zvýšenie krvného tlaku
- bolesť kĺbov alebo chrbta
- svalové zášklby alebo chvenie
- pocit závratu
- triaška (chvenie, často rúk)
- ťažkosti so zaspávaním (insomnia)
- opuch rúk alebo členkov

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- porucha trávenia
- zápcha
- kožné vyrážky, vrátane akné alebo fľakov
- návaly alebo sčervenanie kože
- horúčka
- upchaný alebo tečúci nos
- stuhnuté alebo bolestivé svaly
- bolesť svalov alebo bolesť rúk alebo chodidiel
- nízky počet červených krviniek (anémia)

- nízky počet krvných doštičiek v krvi
- zvýšenie množstva draslíka v krvi
- zmeny v rytme srdca alebo rýchlejší tlkot srdca ako normálne

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- závažné kožné ochorenie s pľuzgiermi, ktoré môže ohrozovať život. Začervenanie, často spojené s pľuzgiermi, ktoré môžu byť na koži alebo slizniciach, napríklad v ústach, na pohlavných orgánoch alebo očných viečkach, niekedy môže byť sprevádzané horúčkou
- opakovaný výskyt predchádzajúcej infekcie hepatitídy B

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- závažné vírusové infekcie
- infekcia/zápal mozgu a mozgových blán (enterovírusová meningoencefalitída)

Deti a dospelávajúci s granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou

Vedľajšie účinky u detí a dospelávajúcich s granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou boli vo všeobecnosti podobného typu ako vedľajšie účinky u dospelých s granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou. Najčastejšie zaznamenanými vedľajšími účinkami boli infekcie, alergické reakcie a pocit na vracanie (nauzea).

d) Ak sa liečite na pemphigus vulgaris

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- alergické reakcie, ktoré sa s najvyššou pravdepodobnosťou vyskytujú počas infúzie, ale môžu sa vyskytnúť až do 24 hodín po infúzii
- bolesť hlavy
- infekcie, ako napríklad infekcie hrudníka
- dlhodobá depresia
- vypadávanie vlasov

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie, ako napríklad bežné prechladnutie, infekcie zapríčinené herpetickými vírusmi, infekcia oka, kvasinková infekcia v ústach a infekcie močových ciest (bolesť pri močení)
- poruchy nálady, ako napríklad podráždenosť a depresia
- poruchy kože, ako napríklad svrbenie, žihľavka a nezhubné hrčky
- pocit únavy alebo závratu
- horúčka
- bolesť kĺbov alebo chrbta
- bolesť brucha
- bolesť svalov
- rýchlejší tlkot srdca ako normálne

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- závažné vírusové infekcie
- infekcia/zápal mozgu a mozgových blán (enterovírusová meningoencefalitída)

MabThera môže tiež zapríčiniť zmeny v laboratórnych testoch, ktoré vykonáva váš lekár.

Ak dostávate MabTheru s inými liekmi, niektoré z vedľajších účinkov, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť, môžu byť spôsobené týmito liekmi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať MabTheru

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo MabThera obsahuje

- Liečivo je rituximab. 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg rituximabu (10 mg/ml). 50 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg rituximabu (10 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú citrónan sodný (E 331), polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, hydroxid sodný (E 524), kyselina chlorovodíková (E 507) a voda na injekcie. Pozri časť 2 „MabThera obsahuje sodík“.

Ako vyzerá MabThera a obsah balenia

MabThera 100 mg koncentrát na infúzny roztok je číra až opalescenčná, bezfarebná až svetložltá tekutina, ktorá sa dodáva v bezfarebnej injekčnej liekovke zo skla, s gumovou zátkou potiahnutou fluoro-živcovou vrstvou a so zalisovanou hliníkovou obrubou s červeným plastovým odlamovacím viečkom.

10 ml injekčná liekovka - balenie s 2 injekčnými liekovkami.

MabThera 500 mg koncentrát na infúzny roztok je číra až opalescenčná, bezfarebná až svetložltá tekutina, ktorá sa dodáva v bezfarebnej injekčnej liekovke zo skla, s gumovou zátkou potiahnutou fluoro-živcovou vrstvou a so zalisovanou hliníkovou obrubou so šedým plastovým odlamovacím viečkom.

50 ml injekčná liekovka - balenie s 1 injekčnou liekovkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639, Grenzach-Wyhlen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Hrvatska
Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Písomná informácia pre používateľa

MabThera 1 400 mg roztok na subkutánnu injekciu rituximab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je MabThera a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú MabTheru
3. Ako sa MabThera podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať MabTheru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je MabThera a na čo sa používa

Čo je MabThera

MabThera obsahuje liečivo „rituximab“. Je to typ bielkoviny nazývanej „monoklonálna protilátka“. Priľne na povrch typu bielej krvinky nazývanej B-lymfocyt. Keď rituximab priľne na povrch tejto krvinky, krvinka zanikne.

MabThera sa dodáva vo forme lieku podávaného po kvapkách (infúziou) (nazývaného MabThera 100 mg alebo MabThera 500 mg, koncentrát na infúzny roztok) a vo forme lieku podávaného injekciou pod kožu (nazývaného MabThera 1 400 mg alebo MabThera 1 600 mg, roztok na subkutánnu injekciu).

Na čo sa MabThera používa

MabThera 1 400 mg sa používa na liečbu non-Hodgkinovho lymfómu u dospelých.

- Je to ochorenie lymfatického tkaniva (súčasť imunitného systému), ktoré postihuje typ bielych krviniek nazývaných B-lymfocyty.

MabThera 1 400 mg sa môže podávať samotná alebo s ďalšími liekmi nazývanými „chemoterapia“.

Na začiatku vašej liečby vám MabTheru vždy podajú po kvapkách (vnútrožilovou infúziou).

Potom vám MabTheru budú podávať ako injekciu pod kožu. Váš lekár rozhodne, kedy sa začne liečba injekciami MabThery.

U pacientov, u ktorých je liečba účinná, sa MabThera môže používať ako udržiavacia liečba počas 2 rokov po skončení úvodnej liečby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú MabTheru

MabTheru nesmiete dostať, ak:

- ste alergický na rituximab alebo na iné bielkoviny, ktoré sú podobné rituximabu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ste alergický na hyaluronidázu (enzým, ktorý pomáha zvyšovať vstrebávanie injekčne podaného liečiva)
- máte v súčasnosti závažné prebiehajúce infekčné ochorenie

- máte oslabený imunitný systém.

MabTheru nesmiete dostať, ak sa vás niečo z uvedeného týka. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú MabTheru.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako vám začnú podávať MabTheru, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste niekedy mali alebo v súčasnosti môžete mať infekčnú hepatitídu (zápal pečene, žltáčku). Je to z dôvodu, že MabThera môže v niektorých prípadoch spôsobiť znovuvzplanutie infekčnej hepatitídy B, ktorá môže byť vo veľmi zriedkavých prípadoch smrteľná. Pacientov, ktorí niekedy mali infekčnú hepatitídu B, bude ich lekár starostlivo kontrolovať kvôli prejavom tejto infekcie
- ak ste niekedy mali problémy so srdcom (ako napríklad anginu pectoris - bolesť na hrudníku, palpitácie - búšenie srdca alebo zlyhanie srdca) alebo problémy s dýchaním.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú MabTheru. Môže byť potrebné, aby vám váš lekár venoval počas liečby MabTherou osobitnú starostlivosť.

Tento liek obsahuje 7,02 mg polysorbátu 80 v každej 15 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,6 mg/ml. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

Poraďte sa so svojím lekárom aj ak si myslíte, že môžete potrebovať v blízkej budúcnosti očkovanie, vrátane očkovaní, ktoré sú potrebné pri cestovaní do iných krajín. Niektoré očkovacie látky sa nemajú podávať v rovnakom čase ako MabThera alebo mesiace po tom, čo vám podajú MabTheru. Váš lekár skontroluje, či máte byť pred podaním MabThery zaočkovaný.

Deti a dospievajúci

Predtým ako vám alebo vášmu dieťaťu začnú podávať tento liek, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak vy alebo vaše dieťa máte menej ako 18 rokov. Je to z dôvodu, že nie je veľa informácií o použití MabThery u detí a dospievajúcich.

Iné lieky a MabThera

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis a liekov rastlinného pôvodu. Je to z dôvodu, že MabThera môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré ďalšie lieky. Takisto niektoré ďalšie lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje MabThera.

Vášho lekára informujte najmä v prípade:

- ak užívate lieky proti vysokému krvnému tlaku. Možno vás lekár požiada, aby ste takéto ďalšie lieky neužívali 12 hodín predtým, ako vám podajú MabTheru. Je to z dôvodu, že u niektorých ľudí dochádza počas podávania MabThery k poklesu krvného tlaku
- ak ste niekedy užívali lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém - ako napríklad chemoterapiu alebo imunosupresívne lieky (lieky potláčajúce imunitný systém)

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú MabTheru.

Tehotenstvo a dojčenie

Musíte informovať svojho lekára alebo zdravotnú sestru o tom, že ste tehotná, že si myslíte, že ste tehotná alebo že plánujete otehotnieť. Je to z dôvodu, že MabThera môže prechádzať placentou a môže poškodiť vaše dieťa.

Ak ste žena v plodnom veku, vy a váš partner musíte počas liečby MabTherou používať účinný spôsob antikoncepcie (zabránenia počatiu). Musíte tak robiť aj počas 12 mesiacov po podaní vašej poslednej dávky MabThery.

MabThera prechádza do materského mlieka vo veľmi malých množstvách. Vzhľadom na to, že dlhodobé účinky u dojčiat nie sú známe, z preventívnych dôvodov sa dojčenie neodporúča počas liečby Mabtherou a počas 6 mesiacov po ukončení liečby.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je známe, či MabThera ovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje.

MabThera obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 11,7 ml injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa MabThera podáva

Ako sa tento liek podáva

MabTheru vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra, ktorí majú skúsenosti s používaním tejto liečby. Počas toho, ako vám bude liek podávaný, vás budú starostlivo sledovať. Je to pre prípad, že by sa u vás vyskytli nejaké vedľajšie účinky.

Na začiatku vašej liečby vám MabTheru vždy podajú po kvapkách (vnútrožilovou infúziou).

Potom vám MabTheru budú podávať ako injekciu pod kožu (subkutánnu injekciu) v trvaní aspoň 5 minút. Na injekčnej liekovke je odlepovacia nálepka s informáciami o lieku. Váš lekár alebo zdravotná sestra nalepí nálepku na injekčnú striekačku ešte pred podaním injekcie.

Váš lekár rozhodne, kedy sa začne liečba injekciami MabThery.

Keď sa tento liek vpichuje pod kožu, podáva sa do oblasti brucha, nie do iných miest tela a nie do oblastí brucha, na ktorých je koža červená, pomliaždená, citlivá, stvrdnutá alebo na ktorých sú materské znamienka alebo jazvy.

Lieky podané pred každým podaním MabThery

Predtým ako vám podajú MabTheru, vám budú podané iné lieky (premedikácia) na zabránenie alebo zníženie výskytu možných vedľajších účinkov.

Aké množstvo lieku vám podajú a ako často vám ho podajú

- MabTheru vám podajú v ten istý deň ako vašu chemoterapiu. Zvyčajne sa podáva raz za 3 týždne, celkovo 8-krát.
- Ak budete na liečbu dobre reagovať, môžu vám MabTheru podávať ako udržiavaciu liečbu raz za 2 alebo 3 mesiace počas dvoch rokov.

Váš lekár to môže zmeniť v závislosti od toho, ako budete reagovať na liek.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina vedľajších účinkov je mierna až stredne závažná, ale niektoré môžu byť závažné a vyžadovať liečbu. V zriedkavých prípadoch boli niektoré z týchto vedľajších účinkov smrteľné.

Reakcie v mieste podania injekcie lieku

U mnohých pacientov sa vyskytujú niektoré miestne vedľajšie účinky v mieste podania injekcie MabThery. Medzi ne patria: bolesť, opuch, krvná podliatina, krvácanie, začervenanie kože, svrbenie a vyrážka.

Váš lekár môže rozhodnúť, že vašu liečbu MabTherou ukončí, ak sú tieto reakcie závažné.

Infekcie

Bezodkladne informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú prejavy infekcie zahŕňajúce:

- horúčku, kašeľ, bolesť v hrdle, pálivú bolesť pri močení alebo pocit slabosti alebo celkovej choroby
- výpadok pamäti, ťažkosti s myslením, ťažkosti s chôdzou alebo stratu zraku - môžu byť spôsobené veľmi zriedkavou závažnou infekciou mozgu, ktorá vedie k úmrtiu (progresívna multifokálna leukoencefalopatia alebo PML)
- horúčku, bolesť hlavy a stuhnutú šiju, problémy s koordináciou (ataxiu), zmenu osobnosti, halucinácie, zmenené vedomie, kŕče alebo kómu - môžu byť spôsobené závažnou infekciou mozgu (enterovírusová meningoencefalitída), ktorá môže viesť k úmrtiu

Počas liečby MabTherou môžete byť náchylnejší na infekcie. Takýmito infekciami sú často nádchy, ale vyskytli sa prípady zápalu pľúc alebo infekcie močových ciest. Tieto infekcie sú uvedené ďalej pod „Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú“.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bakteriálne alebo vírusové infekcie, zápal priedušiek
- nízky počet bielych krviniek s horúčkou alebo bez horúčky alebo nízky počet krvných buniek nazývaných „krvné doštičky“
- napínanie na vracanie (nauzea)
- vypadávanie vlasov na ohraničených plochách, triaška, bolesť hlavy
- znížená imunita - kvôli nižším hladinám protilátok nazývaných „imunoglobulíny“ (IgG) v krvi, ktoré pomáhajú chrániť pred infekciou

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie krvi (sepsa - otrava krvi), zápal pľúc, pásový opar, nádcha, infekcie priedušiek, plesňové infekcie, infekcie neznámeho pôvodu, zápal prínosových dutín, hepatitída B
- nízky počet červených krviniek (anémia), nízky počet všetkých krvných buniek
- alergické reakcie (precitlivenosť)
- vysoká hladina cukru v krvi, úbytok telesnej hmotnosti, opuch tváre a tela, vysoké hladiny enzýmu „LDH“ v krvi, nízke hladiny vápnika v krvi
- nezvyčajné pocity na koži - napríklad znížená citlivosť, štipanie, pichanie, pálenie, pocit, že niečo lezie po koži, znížená citlivosť na dotyk
- nepokoj, problémy so zaspávaním
- silné sčervenanie tváre a iných miest kože ako dôsledok rozšírenia krvných ciev
- závraty alebo úzkosť
- zvýšená tvorba slz, problémy so slznými kanálkami, zápal očnej spojovky (konjunktivitída)
- zvonenie v ušiach, bolesť ucha
- problémy so srdcom - napríklad srdcový záchvat, nepravidelný alebo zvýšený srdcový tep
- vysoký alebo nízky krvný tlak (nízky krvný tlak najmä pri postavení sa)

- zúženie svalov dýchacích ciest, ktoré spôsobuje pískavé dýchanie (bronchospazmus), zápal, podráždenie v pľúcach, v hrdle alebo v prínosových dutinách, namáhavé dýchanie, vodnatý výtok z nosa
- vracanie, hnačka, bolesť brucha, podráždenie alebo vriedky v hrdle a v ústach, problémy s prehĺtaním, zápcha, porucha trávenia
- poruchy príjmu potravy, nedostatočný príjem potravy, ktorý vedie k úbytku telesnej hmotnosti
- žihľavka, zvýšené potenie, nočné potenie
- problémy so svalmi - napríklad stuhnuté svaly, bolesť kĺbov alebo svalov, bolesť chrbta a šije
- bolesť v oblasti nádoru
- celkový pocit nepohody alebo znepokojenia alebo únavy, triaška, príznaky chrípky
- zlyhanie viacerých telesných orgánov

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- problémy so zrážaním krvi, znížená tvorba červených krviniek a zvýšený rozklad červených krviniek (aplastická hemolytická anémia), opuchnuté alebo zväčšené lymfatické uzliny
- pokles nálady a strata záujmu alebo radosti z obvyklých činností, nervozita
- problémy s chuťou - napríklad zmena vo vnímaní chutí
- problémy so srdcom - napríklad spomalenie srdcového tepu alebo bolesť na hrudi (angína)
- astma, nedostatočné okysličenie orgánov tela
- opuch brucha

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- krátkodobé zvýšenie množstva niektorých typov protilátok v krvi (nazývaných imunoglobulíny - IgM), chemické poruchy v krvi spôsobené rozpadom odumretých rakovinových buniek
- poškodenie nervov v rukách a nohách, ochrnutá tvár
- zlyhanie srdca
- zápal krvných ciev vrátane tých, ktoré vedú ku kožným príznakom
- zlyhanie dýchania
- poškodenie črevnej steny (prederavenie)
- závažné problémy s kožou, ktoré spôsobujú pľuzgiere, ktoré môžu ohrozovať život
- zlyhanie obličiek
- závažná strata zraku (príznak poškodenia nervov v mozgu)

Neznáme vedľajšie účinky (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- zníženie počtu bielych krviniek, ku ktorému nedôjde ihneď
- znížený počet krvných doštičiek bezprostredne po infúzii – tento stav možno zvrátiť, ale v zriedkavých prípadoch môže byť smrteľný
- strata sluchu, strata iných zmyslov
- infekcia/zápal mozgu a mozgových blán (enterovírusová meningoencefalitída)

MabThera môže tiež zapríčiniť zmeny v laboratórnych testoch, ktoré vykonáva váš lekár.

Ak dostávate MabTheru s inými liekmi, niektoré z vedľajších účinkov, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť, môžu byť spôsobené týmito liekmi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať MabTheru

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo MabThera 1 400 mg, roztok na subkutánnu injekciu obsahuje

- Liečivo je rituximab. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 400 mg/11,7 ml rituximabu. Každý ml obsahuje 120 mg rituximabu.
- Ďalšie zložky sú rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20), histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, dihydrát α, α -trehalózy, metionín, polysorbát 80 (E 433) a voda na injekcie. Pozri časť 2 „MabThera obsahuje sodík“.

Ako vyzerá MabThera 1 400 mg, roztok na subkutánnu injekciu a obsah balenia

MabThera je číra až opalescencná, bezfarebná až žltkastá tekutina pripravená na okamžité použitie, ktorá sa dodáva vo forme roztoku na subkutánnu injekciu v injekčnej liekovke z bezfarebného skla so zátkou z butylovej gumy a hliníkovým tesnením a ružovým plastovým vyklápacím uzáverom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 400 mg/11,7 ml rituximabu. Každá škatuľa obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Písomná informácia pre používateľa

MabThera 1 600 mg roztok na subkutánnu injekciu rituximab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je MabThera a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú MabTheru
3. Ako sa MabThera podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať MabTheru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je MabThera a na čo sa používa

Čo je MabThera

MabThera obsahuje liečivo „rituximab“. Je to typ bielkoviny nazývanej „monoklonálna protilátka“. Priľne na povrch typu bielej krvinky nazývanej B-lymfocyt. Keď rituximab priľne na povrch tejto krvinky, krvinka zanikne.

MabThera sa dodáva vo forme lieku podávaného po kvapkách (infúziou) (nazývaného MabThera 100 mg alebo MabThera 500 mg, koncentrát na infúzny roztok) a vo forme lieku podávaného injekciou pod kožu (nazývaného MabThera 1 400 mg alebo MabThera 1 600 mg, roztok na subkutánnu injekciu).

Na čo sa MabThera používa

MabThera 1 600 mg sa používa na liečbu chronickej lymfocytovej leukémie u dospelých.

- Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je najčastejšia forma leukémie u dospelých. CLL postihuje typ bielych krviniek nazývaných B-lymfocyty, ktoré pochádzajú z kostnej drene a vyvíjajú sa v lymfatických uzlinách. Pacienti s CLL majú veľmi veľa abnormálnych lymfocytov, ktoré sa hromadia hlavne v kostnej dreni a krvi. Delenie týchto abnormálnych B-lymfocytov je príčinou príznakov, ktoré môžete pociťovať. MabThera v kombinácii s chemoterapiou ničí tieto bunky, ktoré sa postupne odstraňujú z tela pomocou biologických procesov.

MabTheru 1 600 mg vám podajú s ďalšími liekmi nazývanými „chemoterapia“.

Na začiatku vašej liečby vám MabTheru vždy podajú po kvapkách (vnútrožilovou infúziou).

Potom vám MabTheru budú podávať ako injekciu pod kožu. Váš lekár rozhodne, kedy sa začne liečba injekciami MabThery.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú MabTheru

MabTheru nesmiete dostať, ak:

- ste alergický na rituximab alebo na iné bielkoviny, ktoré sú podobné rituximabu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ste alergický na hyaluronidázu (enzým, ktorý pomáha zvyšovať vstrebávanie injekčne podaného liečiva)
- máte v súčasnosti závažné prebiehajúce infekčné ochorenie
- máte oslabený imunitný systém.

MabTheru nesmiete dostať, ak sa vás niečo z uvedeného týka. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú MabTheru.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako vám začnú podávať MabTheru, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste niekedy mali alebo v súčasnosti môžete mať infekčnú hepatitídu (zápal pečene, žltacku). Je to z dôvodu, že MabThera môže v niektorých prípadoch spôsobiť znovuvzplanutie infekčnej hepatitídy B, ktorá môže byť vo veľmi zriedkavých prípadoch smrteľná. Pacientov, ktorí niekedy mali infekčnú hepatitídu B, bude ich lekár starostlivo kontrolovať kvôli prejavom tejto infekcie
- ak ste niekedy mali problémy so srdcom (ako napríklad anginu pectoris - bolesť na hrudníku, palpitácie - búšenie srdca alebo zlyhanie srdca) alebo problémy s dýchaním.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú MabTheru. Môže byť potrebné, aby vám váš lekár venoval počas liečby MabTherou osobitnú starostlivosť.

Tento liek obsahuje 8,04 mg polysorbátu 80 v každej 20 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,6 mg/ml. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

Poraďte sa so svojím lekárom aj ak si myslíte, že môžete potrebovať v blízkej budúcnosti očkovanie, vrátane očkovaní, ktoré sú potrebné pri cestovaní do iných krajín. Niektoré očkovacie látky sa nemajú podávať v rovnakom čase ako MabThera alebo mesiace po tom, čo vám podajú MabTheru. Váš lekár skontroluje, či máte byť pred podaním MabThery zaočkovaný.

Deti a dospelávajúci

Predtým ako vám alebo vášmu dieťaťu začnú podávať tento liek, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak vy alebo vaše dieťa máte menej ako 18 rokov. Je to z dôvodu, že nie je veľa informácií o použití MabThery u detí a dospelávajúcich.

Iné lieky a MabThera

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis a liekov rastlinného pôvodu. Je to z dôvodu, že MabThera môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré ďalšie lieky. Takisto niektoré ďalšie lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje MabThera.

Vášho lekára informujte najmä v prípade:

- ak užívate lieky proti vysokému krvnému tlaku. Možno vás lekár požiada, aby ste takéto ďalšie lieky neužívali 12 hodín predtým, ako vám podajú MabTheru. Je to z dôvodu, že u niektorých ľudí dochádza počas podávania MabThery k poklesu krvného tlaku
- ak ste niekedy užívali lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém - ako napríklad chemoterapiu alebo imunosupresívne lieky (lieky potláčajúce imunitný systém)

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú MabTheru.

Tehotenstvo a dojčenie

Musíte informovať svojho lekára alebo zdravotnú sestru o tom, že ste tehotná, že si myslíte, že ste tehotná alebo že plánujete otehotnieť. Je to z dôvodu, že MabThera môže prechádzať placentou a môže poškodiť vaše dieťa.

Ak ste žena v plodnom veku, vy a váš partner musíte počas liečby MabTherou používať účinný spôsob antikoncepcie (zabránenia počatiu). Musíte tak robiť aj počas 12 mesiacov po podaní vašej poslednej dávky MabThery.

MabThera prechádza do materského mlieka vo veľmi malých množstvách. Vzhľadom na to, že dlhodobé účinky u dojčiat nie sú známe, z preventívnych dôvodov sa dojčenie neodporúča počas liečby Mabtherou a počas 6 mesiacov po ukončení liečby.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je známe, či MabThera ovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje.

MabThera obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 13,4 ml injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa MabThera podáva

Ako sa tento liek podáva

MabTheru vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra, ktorí majú skúsenosti s používaním tejto liečby. Počas toho, ako vám bude liek podávaný, vás budú starostlivo sledovať. Je to pre prípad, že by sa u vás vyskytli nejaké vedľajšie účinky.

Na začiatku vašej liečby vám MabTheru vždy podajú po kvapkách (vnútrožilovou infúziou).

Potom vám MabTheru budú podávať ako injekciu pod kožu (subkutánnu injekciu) v trvaní aspoň 7 minút. Na injekčnej liekovke je odlepovacia nálepka s informáciami o lieku.

Váš lekár alebo zdravotná sestra nalepí nálepku na injekčnú striekačku ešte pred podaním injekcie. Váš lekár rozhodne, kedy sa začne liečba injekciami MabThery.

Keď sa tento liek vpichuje pod kožu, podáva sa do oblasti brucha, nie do iných miest tela a nie do oblastí brucha, na ktorých je koža červená, pomliaždená, citlivá, stvrdnutá alebo na ktorých sú materské znamienka alebo jazvy.

Lieky podané pred každým podaním MabThery

Predtým ako vám podajú MabTheru, vám budú podané iné lieky (premedikácia) na zabránenie alebo zníženie výskytu možných vedľajších účinkov.

Aké množstvo lieku vám podajú a ako často vám ho podajú

Keď sa liečite MabTherou v kombinácii s chemoterapiou, MabTheru vám podajú formou infúzie v 0. deň 1. cyklu, a potom formou subkutánnej injekcie v 1. deň každého ďalšieho cyklu. Celkový počet cyklov je 6. Každý cyklus trvá 28 dní. Chemoterapia sa má podať až po podaní MabThery.

Váš lekár rozhodne, či budete dostávať súbežnú podpornú liečbu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina vedľajších účinkov je mierna až stredne závažná, ale niektoré môžu byť závažné a vyžadovať liečbu. V zriedkavých prípadoch boli niektoré z týchto vedľajších účinkov smrteľné.

Reakcie v mieste podania injekcie lieku

U mnohých pacientov sa vyskytujú niektoré miestne vedľajšie účinky v mieste podania injekcie MabThery. Medzi ne patria: bolesť, opuch, krvná podliatina, krvácanie, začervenanie kože, svrbenie a vyrážka.

Váš lekár môže rozhodnúť, že vašu liečbu MabTherou ukončí, ak sú tieto reakcie závažné.

Infekcie

Bezodkladne informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú prejavy infekcie zahŕňajúce:

- horúčku, kašeľ, bolesť v hrdle, pálivú bolesť pri močení alebo pocit slabosti alebo celkovej choroby
- výpadok pamäti, ťažkosti s myslením, ťažkosti s chôdzou alebo stratu zraku - môžu byť spôsobené veľmi zriedkavou závažnou infekciou mozgu, ktorá vedie k úmrtiu (progresívna multifokálna leukoencefalopatia alebo PML)
- horúčku, bolesť hlavy a stuhnutú šiju, problémy s koordináciou (ataxiu), zmenu osobnosti, halucinácie, zmenené vedomie, kŕče alebo kómu - môžu byť spôsobené závažnou infekciou mozgu (enterovírusová meningoencefalitída), ktorá môže viesť k úmrtiu

Počas liečby MabTherou môžete byť náchylnejší na infekcie. Takýmito infekciami sú často nádchy, ale vyskytli sa prípady zápalu pľúc alebo infekcie močových ciest. Tieto infekcie sú uvedené ďalej pod „Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú“.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bakteriálne alebo vírusové infekcie, zápal priedušiek
- nízky počet bielych krviniek s horúčkou alebo bez horúčky alebo nízky počet krvných buniek nazývaných „krvné doštičky“
- napínanie na vracanie (nauzea)
- vypadávanie vlasov na ohraničených plochách, triaška, bolesť hlavy
- znížená imunita - kvôli nižším hladinám protilátok nazývaných „imunoglobulíny“ (IgG) v krvi, ktoré pomáhajú chrániť pred infekciou

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie krvi (sepsa - otrava krvi), zápal pľúc, pásový opar, nádcha, infekcie priedušiek, plesňové infekcie, infekcie neznámeho pôvodu, zápal prínosových dutín, hepatitída B
- nízky počet červených krviniek (anémia), nízky počet všetkých krvných buniek
- alergické reakcie (precitlivenosť)
- vysoká hladina cukru v krvi, úbytok telesnej hmotnosti, opuch tváre a tela, vysoké hladiny enzýmu „LDH“ v krvi, nízke hladiny vápnika v krvi
- nezvyčajné pocity na koži - napríklad znížená citlivosť, štipanie, pichanie, pálenie, pocit, že niečo lezie po koži, znížená citlivosť na dotyk
- nepokoj, problémy so zaspávaním
- silné sčervenanie tváre a iných miest kože ako dôsledok rozšírenia krvných ciev
- závraty alebo úzkosť
- zvýšená tvorba slz, problémy so slznými kanálkami, zápal očnej spojovky (konjunktivitída)
- zvonenie v ušiach, bolesť ucha
- problémy so srdcom - napríklad srdcový záchvat, nepravidelný alebo zvýšený srdcový tep
- vysoký alebo nízky krvný tlak (nízky krvný tlak najmä pri postavení sa)

- zúženie svalov dýchacích ciest, ktoré spôsobuje pískavé dýchanie (bronchospazmus), zápal, podráždenie v pľúcach, v hrdle alebo v prínosových dutinách, namáhavé dýchanie, vodnatý výtok z nosa
- vracanie, hnačka, bolesť brucha, podráždenie alebo vriedky v hrdle a v ústach, problémy s prehĺtaním, zápcha, porucha trávenia
- poruchy príjmu potravy, nedostatočný príjem potravy, ktorý vedie k úbytku telesnej hmotnosti
- žihľavka, zvýšené potenie, nočné potenie
- problémy so svalmi - napríklad stuhnuté svaly, bolesť kĺbov alebo svalov, bolesť chrbta a šije
- bolesť v oblasti nádoru
- celkový pocit nepohody alebo znepokojenia alebo únavy, triaška, príznaky chrípky
- zlyhanie viacerých telesných orgánov

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- problémy so zrážaním krvi, znížená tvorba červených krviniek a zvýšený rozklad červených krviniek (aplastická hemolytická anémia), opuchnuté alebo zväčšené lymfatické uzliny
- pokles nálady a strata záujmu alebo radosti z obvyklých činností, nervozita
- problémy s chuťou – napríklad zmena vo vnímaní chutí
- problémy so srdcom – napríklad spomalenie srdcového tepu alebo bolesť na hrudi (angína)
- astma, nedostatočné okysličenie orgánov tela
- opuch brucha

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- krátkodobé zvýšenie množstva niektorých typov protilátok v krvi (nazývaných imunoglobulíny - IgM), chemické poruchy v krvi spôsobené rozpadom odumretých rakovinových buniek
- poškodenie nervov v rukách a nohách, ochrnutá tvár
- zlyhanie srdca
- zápal krvných ciev vrátane tých, ktoré vedú ku kožným príznakom
- zlyhanie dýchania
- poškodenie črevnej steny (prederavenie)
- závažné problémy s kožou, ktoré spôsobujú pľuzgiere, ktoré môžu ohrozovať život
- zlyhanie obličiek
- závažná strata zraku (príznak poškodenia nervov v mozgu)

Neznáme vedľajšie účinky (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- zníženie počtu bielych krviniek, ku ktorému nedôjde ihneď
- znížený počet krvných doštičiek bezprostredne po infúzii – tento stav možno zvrátiť, ale v zriedkavých prípadoch môže byť smrteľný
- strata sluchu, strata iných zmyslov
- infekcia/zápal mozgu a mozgových blán (enterovírusová meningoencefalitída)

MabThera môže tiež zapríčiniť zmeny v laboratórnych testoch, ktoré vykonáva váš lekár.

Ak dostávate MabTheru s inými liekmi, niektoré z vedľajších účinkov, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť, môžu byť spôsobené týmito liekmi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať MabTheru

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo MabThera 1 600 mg, roztok na subkutánnu injekciu obsahuje

- Liečivo je rituximab. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 600 mg/13,4 ml rituximabu. Každý ml obsahuje 120 mg rituximabu.
- Ďalšie zložky sú rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20), histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, dihydrát α, α -trehalózy, metionín, polysorbát 80 (E 433) a voda na injekcie. Pozri časť 2 „MabThera obsahuje sodík“.

Ako vyzerá MabThera 1 600 mg, roztok na subkutánnu injekciu a obsah balenia

MabThera je číra až opalescencná, bezfarebná až žltkastá tekutina pripravená na okamžité použitie, ktorá sa dodáva vo forme roztoku na subkutánnu injekciu v injekčnej liekovke z bezfarebného skla so zátkou z butylovej gumy a hliníkovým tesnením a modrým plastovým vyklápacím uzáverom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 600 mg/13,4 ml rituximabu. Každá škatuľa obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.