

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

MabThera 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
MabThera 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

MabThera 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

En ml vsebuje 10 mg rituksimaba.
Ena 10-ml viala vsebuje 100 mg rituksimaba.

MabThera 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

En ml vsebuje 10 mg rituksimaba.
Ena 50-ml viala vsebuje 500 mg rituksimaba.

Rituksimab je z genskim inženirstvom pridobljeno himerno mišje/humano monoklonsko protitelo. Je glikozilirani imunoglobulin s humanim IgG1 konstantnim delom in mišjo lahko in težko verigo v variabilnem delu. Protitelo je pridobljeno iz suspenzije kulture celic sesalcev (ovarij kitajskega hrčka) in očiščeno z afinitetno kromatografijo ter ionsko izmenjavo, vključno s specifičnimi postopki inaktivacije in odstranjevanja virusov.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 10-ml viala vsebuje 2,3 mmol (52,6 mg) natrija.
Ena 50-ml viala vsebuje 11,5 mmol (263,2 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

bistra do opalescentna, brezbarvna do blede rumena tekočina s pH 6,2 – 6,8 in osmolarnostjo 324 – 396 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ne-Hodgkinov limfom (NHL)

Zdravilo MabThera je indicirano za zdravljenje predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s stadijem III in IV folikularnih limfomov v kombinaciji s kemoterapijo.

Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s folikularnimi limfomi, ki se odzovejo na indukcijsko zdravljenje.

Zdravilo MabThera je indicirano za samostojno zdravljenje odraslih bolnikov s stadijem III in IV folikularnih limfomov, ki so neodzivni na kemoterapijo ali se je pri njih bolezen po kemoterapiji drugič ali že večkrat ponovila.

Zdravilo MabThera je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s CD20-pozitivnim difuznim velikoceličnim B ne-Hodgkinovim limfomom v kombinaciji s kemoterapijo CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon).

Zdravilo MabThera je v kombinaciji s kemoterapijo indicirano za zdravljenje pediatričnih bolnikov (starih od 6 mesecev do manj kot 18 let) s predhodno nezdravljenim napredovalim stadijem CD20-pozitivnega difuznega velikoceličnega limfoma B (DLBCL - diffuse large B-cell lymphoma), Burkittovega limfoma (BL)/Burkittove levkemije (akutne levkemije zrelih celic B) (BAL - mature B-cell acute leukaemia) ali Burkittovemu podobnega limfoma (BLL - Burkitt-like lymphoma).

Kronična limfocitna levkemija (KLL)

Zdravilo MabThera je v kombinaciji s kemoterapijo indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo, ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila. Na voljo so le omejeni podatki glede učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z monoklonskimi protitelesi, vključno z zdravilom MabThera, ali pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje z zdravilom MabThera in kemoterapijo niso odzvali.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

Revmatoidni artritis

Zdravilo MabThera je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z zelo aktivnim revmatoidnim artritisom, ki niso zadostno odgovorili na druga imunomodulirajoča zdravila (DMARD - disease-modifying anti-rheumatic drugs), vključno z enim ali več zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF), ali jih niso prenašali.

Zdravilo MabThera v kombinaciji z metotreksatom zmanjša hitrost napredovanja okvar sklepov, ki jih spremljamo z rentgenskim slikanjem, in izboljša funkcijsko zmogljivost.

Granulomatoza s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis

Zdravilo MabThera je v kombinaciji z glukokortikoidi indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s hudo, aktivno granulomatozo s poliangiitisom (GPA, Wegenerjevo granulomatozo) in z mikroskopskim poliangiitisom (MPA).

Zdravilo MabThera je v kombinaciji z glukokortikoidi indicirano za indukcijo remisije pri pediatričnih bolnikih (starih od 2 do manj kot 18 let) s hudo, aktivno GPA (Wegenerjevo granulomatozo) in MPA.

Navadni pemfigus (*pemphigus vulgaris*)

Zdravilo MabThera je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z zmernim do hudim navadnim pemfigusom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo MabThera je treba dajati pod nadzorom izkušenega zdravnika in v okolju, kjer so vsi pripomočki za oživljanje nemudoma na voljo (glejte poglavje 4.4).

Premedikacija in profilaktična zdravila

Vse indikacije

Pred uporabo zdravila MabThera mora bolnik vedno dobiti premedikacijo, ki obsega antipiretik in antihistaminik, npr. paracetamol in difenhidramin.

Ne-Hodgkinov limfom in kronična limfocitna levkemija

Če zdravilo MabThera pri odraslih bolnikih za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma in kronične limfocitne levkemije ni uporabljeno v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje glukokortikoid, je treba razmisliti o premedikaciji z glukokortikoidi.

Pediatrični bolniki z ne-Hodgkinovim limfomom morajo od 30 do 60 minut pred začetkom infundiranja zdravila MabThera dobiti premedikacijo s paracetamolom in H1-antihistaminikom (tj. difenhidraminom ali enakovrednim). Poleg tega morajo dobiti prednizon, kot je navedeno v preglednici 1.

Za zmanjšanje tveganja za sindrom lize tumorja je za bolnike s KLL priporočljiva profilaksa s primerno hidracijo in dajanjem urikostatika, ki ga začnemo dajati 48 ur pred pričetkom zdravljenja. Bolnikom s KLL, katerih število limfocitov je $> 25 \times 10^9/l$, je za zmanjšanje pogostnosti in resnosti akutnih reakcij, povezanih z infuzijo, in/ali sindroma sproščanja citokinov priporočljivo intravensko dati 100 mg prednizona/prednizolona malo pred infuzijo zdravila MabThera.

Revmatoidni artritis, granulomatoza s poliangiitisom (GPA), mikroskopski poliangiitis (MPA) in navadni pemfigus

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, GPA, MPA ali navadnim pemfigusom je treba 30 minut pred pričetkom vsakega infundiranja zdravila MabThera zaključiti z intravenskim dajanjem 100 mg metilprednizolona za zmanjšanje incidence in resnosti reakcij, povezanih z infuzijo.

Pri odraslih bolnikih z GPA ali MPA je pred prvo infuzijo zdravila MabThera priporočljiva intravenska uporaba metilprednizolona, ki se ga daje od 1 do 3 dni v odmerku 1000 mg na dan (zadnji odmerek metilprednizolona je lahko uporabljen na dan prve infuzije zdravila MabThera). Temu mora slediti 1 mg/kg/dan prednizona peroralno (odmerek ne sme preseči 80 mg/dan in ga je treba zmanjšati, kolikor hitro je mogoče glede na klinične potrebe) med in po 4-tedenskem indukcijskem zdravljenju z zdravilom MabThera.

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z GPA ali MPA in pri odraslih bolnikih z navadnim pemfigusom je med zdravljenjem z zdravilom MabThera in po njem priporočljiva profilaksa proti pljučnici, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*, kot je ustrezno glede na lokalne smernice klinične prakse.

Pediatričnim bolnikom z GPA ali MPA je treba pred prvim intravenskim infundiranjem zdravila MabThera intravensko dati metilprednizolon v treh dnevni odmerkih 30 mg/kg/dan (odmerek ne sme preseči 1 g/dan) za zdravljenje hudih simptomov vaskulitisa. Pred prvim infundiranjem zdravila MabThera je mogoče dati do tri dodatne dnevne odmerke metilprednizolona 30 mg/kg intravensko.

Po dokončani intravenski uporabi metilprednizolona morajo pediatrični bolniki prejemati prednizon peroralno v odmerku 1 mg/kg/dan (odmerek ne sme preseči 60 mg/dan); odmerek je treba postopoma zmanjšati, kolikor hitro je mogoče glede na klinične potrebe (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Pomembno je preveriti nalepke na zdravilu in tako zagotoviti, da bolnik dobi ustrezno obliko (intravensko ali podkožno), ki mu je bila predpisana.

Prilagoditev odmerka med zdravljenjem

Odmerka zdravila MabThera ni priporočljivo zmanjšati. Če zdravilo MabThera uporabimo v kombinaciji s kemoterapijo, je treba uporabiti standardno zmanjšanje odmerkov citostatikov.

Ne-Hodgkinov limfom

Folikularni ne-Hodgkinov limfom

Zdravljenje s kombinacijo zdravil

Priporočeni odmerek zdravila MabThera v kombinaciji s kemoterapijo za indukcijsko zdravljenje

bolnikov s folikularnimi limfomi, ki se predhodno še niso zdravili ali se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali se jim je bolezen ponovila, je: 375 mg/m² telesne površine na cikel do 8 ciklov.

Zdravilo MabThera je treba dajati prvi dan vsakega cikla kemoterapije po uporabi glukokortikoidne sestavine kemoterapije, če jo shema vsebuje.

Vzdrževalno zdravljenje

- Predhodno nezdravljeni folikularni limfomi

Priporočeni odmerek zdravila MabThera za vzdrževalno zdravljenje bolnikov s predhodno nezdravljenimi folikularnimi limfomi, ki so se odzvali na indukcijsko zdravljenje, je: 375 mg/m² telesne površine enkrat na 2 meseca (z začetkom 2 meseca po zadnjem odmerku indukcijskega zdravljenja) do napredovanja bolezni ali največ dve leti (skupaj 12 infuzij).

- Ponovitev folikularnih limfomov ali neodzivna bolezen

Priporočeni odmerek zdravila MabThera za vzdrževalno zdravljenje bolnikov s ponovitvijo folikularnih limfomov ali neodzivno boleznijo, ki so se odzvali na indukcijsko zdravljenje, je: 375 mg/m² telesne površine enkrat na 3 mesece (z začetkom 3 mesece po zadnjem odmerku indukcijskega zdravljenja) do napredovanja bolezni ali največ dve leti (skupaj 8 infuzij).

Samostojno zdravljenje

Bolniki, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali se je pri njih bolezen ponovila

Priporočeni odmerek zdravila MabThera za samostojno indukcijsko zdravljenje odraslih bolnikov s stadijem III in IV folikularnih limfomov, ki so neodzivni na kemoterapijo ali se je pri njih bolezen po kemoterapiji drugič ali že večkrat ponovila, je: 375 mg/m² telesne površine v obliki intravenske infuzije enkrat na teden 4 tedne.

Priporočeni odmerek zdravila MabThera za ponovno samostojno zdravljenje bolnikov s folikularnim limfomom, ki so se odzvali na prejšnje samostojno zdravljenje z zdravilom MabThera po tem, ko se na predhodno zdravljenje niso odzvali ali se je pri njih bolezen ponovila, je: 375 mg/m² telesne površine v obliki intravenske infuzije enkrat na teden 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Difuzni velikocelični B ne-Hodgkinov limfom pri odraslih bolnikih

Zdravilo MabThera je treba uporabljati v kombinaciji s kemoterapijo CHOP. Priporočeni odmerek 375 mg/m² telesne površine damo prvi dan vsakega cikla kemoterapije po intravenski infuziji glukokortikoidne sestavine CHOP. Skupaj: 8 ciklov. Varnosti in učinkovitosti zdravila MabThera v kombinaciji z drugimi kemoterapijami pri difuznem velikoceličnem B ne-Hodgkinovem limfomu niso ugotavljali.

Kronična limfocitna levkemija

Priporočeni odmerek zdravila MabThera v kombinaciji s kemoterapijo pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila, je 375 mg/m² telesne površine, ki ga damo na dan 0 prvega cikla zdravljenja, v naslednjih ciklih zdravljenja pa dajemo 1. dan 500 mg/m² telesne površine, skupaj 6 ciklov. Kemoterapijo dajemo po infuziji zdravila MabThera.

Revmatoidni artritis

Bolniku je treba ob vsaki infuziji zdravila MabThera dati opozorilno kartico za bolnika.

Cikel zdravljenja z zdravilom MabThera je sestavljen iz dveh 1000-mg intravenskih infuzij. Priporočeni odmerek zdravila MabThera je 1000 mg z intravensko infuzijo, čemur sledi druga intravenska infuzija 1000 mg 2 tedna pozneje.

Potrebo po nadaljnjih ciklih zdravljenja je treba oceniti 24 tednov po predhodnem ciklu. Ob tem času je treba bolnika ponovno zdraviti, če je bolezen še vedno aktivna, sicer pa se ponovno zdravljenje odloži, dokler bolezen spet ne postane aktivna.

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v roku 16–24 tednov po začetnem ciklu zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih se v tem času ne pokažejo znaki terapevtske koristi, je treba o ponovnem zdravljenju pazljivo razmisliti.

Granulomatoza s poliangiitisom (GPA) in mikroskopski poliangiitis (MPA)

Bolniku je treba ob vsaki infuziji zdravila MabThera dati kartico za bolnike.

Indukcija remisije pri odraslih

Priporočeno odmerjanje zdravila MabThera za indukcijo remisije pri zdravljenju odraslih bolnikov z GPA in MPA je 375 mg/m² telesne površine v intravenski infuziji 1-krat na teden 4 tedne (skupaj štiri infuzije).

Vzdrževalno zdravljenje pri odraslih

Po indukciji remisije z zdravilom MabThera se vzdrževalnega zdravljenja pri odraslih bolnikih z GPA in MPA ne sme začeti prej kot 16 tednov po zadnji infuziji zdravila MabThera.

Po indukciji remisije z drugimi imunosupresivi, ki spadajo v okvir običajnega zdravljenja, je treba vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera začeti v 4-tedenskem obdobju po remisiji bolezni.

Zdravilo MabThera je treba dati v dveh 500-mg intravenskih infuzijah, med katerima mora biti 2-tedenski presledek; temu sledijo 500-mg intravenske infuzije na 6 mesecev. Bolniki morajo zdravilo MabThera prejemati vsaj 24 mesecev po doseženi remisiji (odsotnost kliničnih znakov in simptomov). Pri bolnikih z večjim tveganjem za recidiv je treba razmisliti o dolgotrajnejšem vzdrževalnem zdravljenju z zdravilom MabThera, do 5 let.

Navadni pemfigus

Bolniki, ki prejemajo zdravilo MabThera, morajo ob vsaki infuziji dobiti opozorilno kartico za bolnika.

Priporočeni odmerek zdravila MabThera za zdravljenje navadnega pemfigusa je 1000 mg v intravenski infuziji, ki ji čez dva tedna sledi druga intravenska infuzija 1000 mg; uporablja se v kombinaciji z glukokortikoidi, katerih odmerke postopoma zmanjšujemo.

Vzdrževalno zdravljenje

Vzdrževalno infuzijo 500 mg intravensko je treba uporabiti v 12. in 18. mesecu in nato vsakih 6 mesecev, če je treba na podlagi klinične ocene.

Zdravljenje recidivov

V primeru recidiva lahko bolniki dobijo 1000 mg intravensko. Zdravnik mora na podlagi klinične ocene razmisliti tudi o ponovni uvedbi ali povečanju bolnikovega odmerka glukokortikoida.

Nadaljnje infuzije se lahko dajo po preteku najmanj 16 tednov po prejšnji infuziji.

Posebne skupine

Pediatrična populacija

Ne-Hodgkinov limfom

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let, s predhodno nezdravljenim napredovalim stadijem CD20-pozitivnega DLBCL/BL/BAL/BLL je treba zdravilo MabThera

uporabljati v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo Lymphome Malin B (LMB) (glejte preglednici 1 in 2). Priporočeni odmerek zdravila MabThera je 375 mg/m² telesne površine v intravenski infuziji. Razen prilagoditve odmerka glede na telesno površino druge prilagoditve odmerka zdravila MabThera niso potrebne.

Varnost in učinkovitost zdravila MabThera pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let, nista dokazani pri drugih indikacijah razen pri predhodno nezdravljenem napredovalem stadiju CD20-pozitivnega DLBCL/BL/BAL/BLL. Za bolnike, mlajše od 3 let, je na voljo le malo podatkov. Za nadaljnje informacije glejte poglavje 5.1.

Zdravila MabThera se ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih s CD20-pozitivnim difuznim velikoceličnim limfomom B v obdobju od rojstva do starosti < 6 mesecev (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 1. Odmerjanje zdravila MabThera pri pediatričnih bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom

Cikel	Dan zdravljenja	Podrobnosti o dajanju zdravila
Predfaza (COP)	Zdravilo MabThera ni uporabljeno	-
1. indukcijski cikel (COPDAM1)	Dan -2 (ustreza dnevu 6 predfaze) 1. infuzija zdravila MabThera	V 1. indukcijskem ciklu se prednizon uporablja kot del cikla kemoterapije in ga je treba dati pred zdravilom MabThera.
	1. dan 2. infuzija zdravila MabThera	Zdravilo MabThera bo aplicirano 48 ur po prvi infuziji zdravila MabThera.
2. indukcijski cikel (COPDAM2)	Dan -2 3. infuzija zdravila MabThera	V 2. indukcijskem ciklu se prednizona ne daje ob času dajanja zdravila MabThera.
	1. dan 4. infuzija zdravila MabThera	Zdravilo MabThera bo aplicirano 48 ur po tretji infuziji zdravila MabThera.
1. konsolidacijski cikel (CYM/CYVE)	1. dan 5. infuzija zdravila MabThera	V času dajanja zdravila MabThera prednizon ni uporabljen.
2. konsolidacijski cikel (CYM/CYVE)	1. dan 6. infuzija zdravila MabThera	V času dajanja zdravila MabThera prednizon ni uporabljen.
1. vzdrževalni cikel (M1)	Od 25. do 28. dne 2. konsolidacijskega cikla (CYVE) Zdravilo MabThera ni uporabljeno	Začne se, ko se število celic v periferni krvi po 2. konsolidacijskem ciklu (CYVE) popravi in je absolutno število nevtrofilcev > 1,0 x 10 ⁹ /l in trombocitov > 100 x 10 ⁹ /l.
2. vzdrževalni cikel (M2)	28. dan 1. vzdrževalnega cikla (M1) Zdravilo MabThera ni uporabljeno	-
COP = ciklofosamid, vinkristin, prednizon; COPDAM = ciklofosamid, vinkristin, prednizon, doksorubicin, metotreksat; CYM = citarabin (Aracytine, Ara-C), metotreksat; CYVE = citarabin (Aracytine, Ara-C), vepozid (VP16)		

Preglednica 2. Načrt zdravljenja pediatričnih bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom: sočasno zdravljenje s kemoterapijo in zdravilom MabThera

Načrt zdravljenja	Bolnikov stadij	Podrobnosti o apliciranju
Skupina B	Stadij III z visoko ravno LDH (> n x 2), stadij IV, negativen v OŽ	Predfaza, ki ji sledijo 4 cikli: dva indukcijska cikla (COPADM) s HDMTX 3 g/m ² in 2 konsolidacijska cikla (CYM)
Skupina C	Skupina C1: BAL, negativna v OŽ, stadij IV in BAL, pozitivna v OŽ in negativna v CSL	Predfaza, ki ji sledi 6 ciklov: dva indukcijska cikla (COPADM) s HDMTX 8 g/m ² , 2 konsolidacijska cikla (CYVE) in 2 vzdrževalna cikla (M1 in M2)
	Skupina C3: BAL pozitivna v CSL, stadij IV pozitivna v CSL	
Zaporedne cikle je treba izvesti, čim se število krvnih celic popravi in bolnikovo stanje to dopušča, razen vzdrževalnih ciklov, ki se izvajajo v presledku 28 dni.		
BAL = Burkittova levkemija (akutna levkemija zrelih celic B); CSL = cerebrospinalni likvor; OŽ = osrednje živčevje; HDMTX = visokoodmerni metotreksat; LDH = aktat-dehidrogenaza		

Granulomatoza s poliangiitisom (GPA) in mikroskopski poliangiitis (MPA)

Indukcija remisije

Priporočeno odmerjanje zdravila MabThera za indukcijo remisije pri zdravljenju pediatričnih bolnikov s hudo, aktivno GPA ali MPA je 375 mg/m² telesne površine v intravenski infuziji enkrat na teden 4 tedne.

Varnost in učinkovitost zdravila MabThera pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, nista dokazani pri drugih indikacijah razen pri hudi, aktivni GPA ali MPA.

Zdravila MabThera se ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, s hudo, aktivno GPA ali MPA, ker obstaja možnost neustreznega imunskega odziva na cepljenje proti pogostim s cepivi preprečljivim otroškim boleznim (npr. proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in poliomielitisu) (glejte poglavje 5.1).

Starejši

Bolnikom, starim 65 let ali več, odmerka ni treba prilagoditi.

Način uporabe

Vse indikacije

Pripravljen raztopino zdravila MabThera dajemo kot intravensko infuzijo skozi poseben kanal. Pripravljene infuzijske raztopine ne smemo dajati v obliki hitre intravenske infuzije ali bolusa.

Bolnike moramo zaradi možnosti pojava sindroma sproščanja citokinov (glejte poglavje 4.4) natančno opazovati. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo hude reakcije, zlasti huda dispneja, bronhospazem ali hipoksija, moramo infuzijo takoj prekiniti. Pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom v takem primeru preverimo – vključno z laboratorijskimi testi – možnost pojava sindroma razpada tumorja in pljučno infiltracijo z rentgenskim pregledom prsnega koša. Pri vseh bolnikih z infuzijo nadaljujemo šele po prenehanju vseh simptomov, vzpostavitvi normalnih laboratorijskih vrednosti in rentgenskih izvidov prsnega koša. Hitrost infuzije naj na začetku ne bo večja od polovice predhodne. Če ponovno pride do enakih neželenih reakcij, razmislimo o ukinitvi zdravljenja.

Blage ali zmerne reakcije, povezane z infuzijo (poglavje 4.8), lahko običajno zmanjšamo z manjšim infuzijskim pretokom. Po izboljšanju simptomov infuzijski pretok ponovno povečamo.

Ne-Hodgkinov limfom, kronična limfocitna levkemija, revmatoidni artritis in navadni pemfigus pri odraslih ter granulomatoza s poliangiitisom (GPA) in mikroskopski poliangiitis (MPA) pri odraslih in pediatričnih bolnikih

Prva infuzija

Priporočena začetna hitrost infundiranja je 50 mg/h; po prvih 30 minutah jo lahko vsakih 30 minut povečujemo po 50 mg/h, dokler ne dosežemo največje hitrosti infundiranja 400 mg/h.

Nadaljnje infuzije

Nadaljnje odmerke zdravila MabThera lahko dajemo z začetno hitrostjo 100 mg/h, ki jo lahko vsakih 30 minut povečujemo po 100 mg/h, dokler ne dosežemo največje hitrosti infundiranja 400 mg/h.

Ne-Hodgkinov limfom – pediatrični bolniki

Prva infuzija

Priporočena začetna hitrost infundiranja je 0,5 mg/kg/uro (največ 50 mg/uro); povečevati jo je mogoče po 0,5 mg/kg/uro vsakih 30 minut (če ni preobčutljivostnih ali z infundiranjem povezanih reakcij) do največ 400 mg/uro.

Nadaljnje infuzije

Nadaljnje odmerke zdravila MabThera je mogoče infundirati z začetno hitrostjo 1 mg/kg/uro (največ 50 mg/uro); povečevati jo je mogoče po 1 mg/kg/uro vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro.

Revmatoidni artritis

Alternativna nadaljnja, hitrejša infuzija

Če bolniki niso imeli resne reakcije, povezane z infuzijo, pri prvem ali nadaljnjem infundiranju odmerka 1000 mg zdravila Mabthera, ki je potekalo v skladu z originalno shemo dajanja, lahko drugo in nadaljnje infuzije prejmejo hitreje z enako koncentracijo kot v prejšnjih infuzijah (4 mg/ml v 250-ml volumnu). Začetna hitrost infundiranja je 250 mg/h prvih 30 minut in nato 600 mg/h naslednjih 90 minut. Če bolnik hitrejšo infuzijo dobro prenese, se lahko ta shema uporabi za dajanje nadaljnjih infuzij.

Bolniki s klinično pomembno srčno-žilno boleznijo, vključno z aritmijami, ali resno reakcijo, povezano z infuzijo na katero koli biološko zdravilo ali na rituksimab, ne smejo prejeti hitrejših infuzij.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali mišje beljakovine ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivne, hude okužbe (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki so hudo imunsko oslabei.

Hudo srčno popuščanje (razred IV po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce NYHA) ali huda, neobvladljiva bolezen srca - le pri uporabi za zdravljenje revmatoidnega artritisa, granulomatoze s poliangiitisom, mikroskopskega poliangiitisa in navadnega pemfigusa (glejte poglavje 4.4 glede drugih srčno-žilnih bolezni).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija

Vsem bolnikom, ki se z zdravilom MabThera zdravijo zaradi revmatoidnega artritisa, GPA, MPA ali navadnega pemfigusa, je treba ob vsaki infuziji dati opozorilno kartico za bolnika. Opozorilna kartica vsebuje za bolnika pomembne podatke o varnosti glede možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno s progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML).

Poročali so o zelo redkih smrtnih primerih PML po uporabi zdravila MabThera za zdravljenje revmatoidnega artritisa in avtoimunskih bolezni [vključno s sistemskim eritematoznim lupusom (SLE - Systemic Lupus Erythematosus) in vaskulitisom] ter med postmarketinško uporabo zdravila MabThera za zdravljenje NHL in KLL (kjer je večina bolnikov prejela zdravilo MabThera v kombinaciji s kemoterapijo ali v okviru presaditve krvotvornih matičnih celic). Pri bolnikih je treba redno spremljati pojave novih ali poslabšanje nevroloških simptomov ali znakov, ki bi lahko nakazovali na PML. Ob sumu na PML je treba zdravljenje prekiniti, dokler PML ni izključena. Zdravnik mora oceniti bolnika, da bi ugotovil, ali simptomi kažejo na nevrološko disfunkcijo, in če je tako, ali so lahko povezani s PML. Glede na klinično stanje pride v poštev posvet z nevrologom.

V primeru dvoma je smiselno nadaljnje ovrednotenje, vključno z magnetnoresonančno preiskavo (MR), po možnosti s kontrastom, določanjem prisotnosti DNK virusa JC v cerebrospinalni tekočini in ponovno nevrološko oceno.

Zdravnik mora biti še posebno pozoren na simptome, ki nakazujejo na PML in jih bolniki sami morda ne opazijo (npr. kognitivne, nevrološke ali psihiatrične). Bolnikom je treba naročiti, naj o svojem zdravljenju obvestijo partnerja ali skrbnike, ker bodo morda ti opazili simptome, ki se jih bolniki ne zavedajo.

Če se pri bolniku razvije PML, je treba uporabo zdravila MabThera dokončno ukiniti.

Po okrepanju imunskega sistema pri imunsko oslabljenih bolnikih s PML so opazili stabilizacijo ali izboljšanje izida. Ni znano, ali lahko zgodnje odkritje PML in ukinitve zdravljenja z zdravilom MabThera doseže podobno stabilizacijo ali izboljšanje izida.

Srčne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom MabThera, so se pojavili angina pectoris, motnje srčnega ritma (npr. atrijska undulacija in fibrilacija), srčno popuščanje in/ali miokardni infarkt. Zato je treba bolnike z anamnezo srčne bolezni in/ali kardiotoksične kemoterapije skrbno spremljati (glejte "Reakcije, povezane z infuzijo", spodaj).

Okužbe

Glede na mehanizem delovanja zdravila MabThera in dejstvo, da imajo celice B pomembno vlogo pri vzdrževanju normalnega imunskega odziva, imajo lahko bolniki, ki se zdravijo z zdravilom MabThera, povečano tveganje za okužbe (glejte poglavje 5.1). Med zdravljenjem z zdravilom MabThera se lahko pojavijo resne okužbe, vključno s smrtnimi (glejte poglavje 4.8). Zdravila MabThera se ne sme dajati bolnikom z aktivno, hudo okužbo (npr. tuberkulozo, sepsa ali oportunističnimi okužbami, glejte poglavje 4.3) ali hudo imunokompromitiranim bolnikom (npr. pri zelo nizkih vrednostih CD4 ali CD8). Pri odločanju za uporabo zdravila MabThera je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih okužb ali s sočasnimi boleznimi, zaradi katerih so lahko bolniki dodatno nagnjeni k pojavu resnih okužb, npr. s hipogamaglobulinemijo (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom MabThera je priporočljivo določiti koncentracije imunoglobulinov.

Bolnike, pri katerih se po zdravljenju z zdravilom MabThera pojavijo znaki in simptomi okužbe, je treba nemudoma pregledati in primerno zdraviti. Pred dajanjem nadaljnega cikla zdravila MabThera je treba bolnike ponovno oceniti glede možnega tveganja za okužbe.

Za informacije o progresivni multifokalni levkoencefalopatiji (PML) glejte poglavje “Progresivna multifokalna levkoencefalopatija” zgoraj.

Po uporabi rituksimaba so poročali o primerih enterovirusnega meningoencefalitisa, vključno s smrtnimi izidi.

Okužbe s hepatitisom B

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MabThera, so poročali o primerih reaktivacije hepatitisa B, vključno s smrtnim izidom. Večina teh bolnikov je hkrati prejela tudi citotoksično kemoterapijo. Omejeni podatki iz ene študije pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, kažejo, da lahko zdravljenje z zdravilom MabThera poslabša tudi izid primarnih okužb z virusom hepatitisa B.

Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom MabThera narediti presejalni test na virus hepatitisa B (HBV). To vključuje najmanj določanje statusa HBsAg in HBcAb, ki ju lahko dopolnimo z ostalimi primernimi označevalci v skladu z lokalnimi smernicami. Bolniki z aktivno boleznijo, povzročeno z virusom hepatitisa B, se ne smejo zdraviti z zdravilom MabThera. Bolniki s pozitivno serologijo na hepatitis B (HBsAg ali HBcAb) se morajo pred začetkom zdravljenja posvetovati s specialistom za obolenja jeter. Te bolnike je treba za preprečitev reaktivacije virusa hepatitisa B spremljati in obravnavati v skladu z lokalnimi kliničnimi standardi.

Lažno negativen izvid serološkega testiranja za dokazovanje okužb

Pri bolnikih s simptomi, ki kažejo na redko nalezljivo bolezen, npr. virus Zahodnega Nila ali nevroborreliozo, je treba zaradi nevarnosti lažno negativnega izvida serološkega testiranja za dokazovanje okužb razmisliti o alternativnih diagnostičnih postopkih.

Kožne reakcije

Opisane so bile hude kožne reakcije, npr. toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) in Stevens-Johnsonov sindrom, ki so se v nekaterih primerih končali s smrtjo (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi tak neželen učinek z možno povezavo z zdravilom MabThera, je treba zdravljenje trajno ukiniti.

Ne-Hodgkinov limfom in kronična limfocitna levkemija

Reakcije, povezane z infuzijo

Zdravilo MabThera lahko spremljajo reakcije, povezane z infuzijo, ki morda nastanejo zaradi sprostitve citokinov in/ali drugih kemičnih mediatorjev. Sindrom sproščanja citokinov je lahko klinično nerazločljiv od akutnih preobčutljivostnih reakcij.

Ta skupina reakcij, ki vključuje sindrom sproščanja citokinov, sindrom razpada tumorja in anafilaktične ter preobčutljivostne reakcije, je opisana spodaj.

Hude, z infuzijo povezane reakcije s smrtnim izidom, so bile opisane med obdobjem trženja z intravensko obliko zdravila MabThera; pojavile so se od 30 minut do 2 uri po začetku prve intravenske infuzije zdravila MabThera. Značilni zanje so bili pljučni dogodki in v nekaterih primerih hiter razpad tumorja z značilnostmi sindroma razpada tumorja, poleg zvišane telesne temperature, mrzlice, drgetanja, hipotenzije, urtikarije, angioedema in drugih simptomov (glejte poglavje 4.8).

Za hud sindrom sproščanja citokinov je značilna huda dispneja, ki jo pogosto spremljata bronhospazem in hipoksija, poleg zvišane telesne temperature, mrzlice, drgetanja, urtikarije in angioedema. Ta sindrom ima lahko nekatere značilnosti sindroma razpada tumorja, npr. hiperurikemijo, hiperkalemijo, hipokalcemijo, hiperfosfatemijo, akutno ledvično odpoved, zvišano laktat-dehidrogenazo (LDH), ter ga lahko spremlja akutna odpoved dihal in smrt. Akutno odpoved

dihal lahko spremljajo spremembe, kot je infiltracija pljučnega intersticija ali pljučni edem, vidne na rentgenogramu prsnih organov. Sindrom se pogosto pokaže v eni do dveh urah po začetku prve infuzije. Bolniki z anamnezo pljučne insuficience ali tisti s pljučno tumorsko infiltracijo imajo lahko večje tveganje za slab izid in jih je treba zdraviti posebno pazljivo.

Bolnikom, pri katerih se pojavi hud sindrom sproščanja citokinov, je treba infundiranje nemudoma prekiniti (glejte poglavje 4.2) in dobiti morajo agresivno simptomatsko zdravljenje. Ker lahko uvodnemu izboljšanju kliničnih simptomov sledi poslabšanje, je treba takšne bolnike skrbno spremljati, dokler sindrom razpada tumorja in pljučna infiltracija ne mineta oziroma dokler nista izključena. Nadaljnje zdravljenje bolnikov je po popolnem izginotju znakov in simptomov redko povzročilo ponoven hud sindrom sproščanja citokinov.

Bolnike z veliko tumorsko maso ali velikim številom ($\geq 25 \times 10^9/l$) krožečih malignih celic, kot so bolniki s KLL, pri katerih obstaja večje tveganje izjemno hudega sindroma sproščanja citokinov, zdravimo izjemno pazljivo. Te bolnike moramo v celotnem teku prve infuzije natančno opazovati. Že za prvo infuzijo pri teh bolnikih razmislimo o zmanjšanju pretoka ali delitvi odmerka na dva dneva v prvem ciklu in, če je število limfocitov še vedno večje od $25 \times 10^9/l$, tudi v vseh nadaljnjih ciklih.

Z infuzijo povezane neželene reakcije vseh vrst so opazili pri 77 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom MabThera (vključno s sindromom sproščanja citokinov, ki sta ga spremljala hipotenzija in bronhospazem pri 10 % bolnikov), glejte poglavje 4.8. Ti simptomi običajno izginejo po prekinitvi infuzije zdravila MabThera in uporabi antipiretika, antihistaminika in v nekaterih primerih kisika, fiziološke raztopine intravensko ali bronhodilatatorja ter po potrebi glukokortikoidov. V zvezi s hudimi neželenimi učinki glejte zgornji opis sindroma sproščanja citokinov.

Po intravenskem dajanju beljakovin so opisane anafilaktične in druge preobčutljivostne reakcije. V primerjavi s sindromom sproščanja citokinov se prave preobčutljivostne reakcije praviloma pojavijo že v nekaj minutah po začetku infundiranja. Zdravila za zdravljenje preobčutljivostnih reakcij, npr. adrenalin, antihistaminiki in glukokortikoidi, morajo biti nemudoma na voljo, če bi se med dajanjem zdravila MabThera pojavile alergijske reakcije. Klinična manifestacija anafilakse je lahko podobna manifestaciji sindroma sproščanja citokinov (opisano zgoraj). O preobčutljivostnih reakcijah so poročali redkeje kot o reakcijah zaradi sproščanja citokinov.

Dodatne reakcije, o katerih so poročali v nekaterih primerih, so miokardni infarkt, atrijska fibrilacija, pljučni edem in akutna reverzibilna trombocitopenija.

Ker se med aplikacijo zdravila MabThera lahko pojavi hipotenzija, je treba premisliti o tem, da bi 12 ur pred infuzijo zdravila MabThera bolnik prenehal jemati zdravila proti visokemu krvnemu tlaku.

Hematološka toksičnost

Čeprav zdravilo MabThera pri samostojnem zdravljenju ne deluje mielosupresivno, je potrebna previdnost pri bolnikih, ki imajo število nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ in/ali trombocitov $< 75 \times 10^9/l$. Kliničnih izkušenj v tej populaciji je namreč malo. Zdravilo MabThera so uporabili pri 21 bolnikih po avtologni transplantaciji kostnega mozga in pri drugih rizičnih skupinah, pri katerih je pričakovano zmanjšano delovanje kostnega mozga, ne da bi se pojavila mielosupresivnost.

Med zdravljenjem z zdravilom MabThera je treba redno kontrolirati celotno krvno sliko, vključno s številom nevtrofilcev in trombocitov.

Cepjenja

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi po zdravljenju z zdravilom MabThera pri bolnikih z NHL in KLL niso proučevali in cepljenje z živimi virusnimi cepivi ni priporočljivo. Bolniki, ki prejemajo zdravilo MabThera, lahko dobijo mrtva cepiva, vendar je lahko odgovor nanje zmanjšan. V nerandomizirani študiji so odrasli bolniki, ki so prejeli samostojno zdravljenje z zdravilom MabThera ob ponovitvi nizkomalignega NHL, v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami, ki niso prejele zdravila, v manjšem deležu dogovorili nižji delež odgovora na cepljenje s cepivom proti tetanusu (recall antigen) (16 % v primerjavi z 81 %) in neoantigenom KLH (Keyhole Limpet Haemocyanin)

(4 % v primerjavi s 76 %, ko so določevali > 2-kratno povečanje v titru protiteles). Zaradi podobnosti med boleznima sklepamo, da bi bili rezultati za bolnike s KLL podobni, a tega niso preučili v kliničnem preskušanju.

Povprečni predterapevtski titri protiteles proti naboru antigenov (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, mumps, rdečke, norice) so se ohranili najmanj 6 mesecev po zdravljenju z zdravilom MabThera.

Pediatrična populacija

Za bolnike, mlajše od 3 let, je na voljo le malo podatkov. Za nadaljnje informacije glejte poglavje 5.1.

Revmatoidni artritis, granulomatoza s poliangiitisom (GPA), mikroskopski poliangiitis (MPA) in navadni pemfigus

Bolniki z revmatoidnim artritisom, ki še niso prejeli metotreksata

Uporaba zdravila MabThera pri bolnikih, ki še niso prejeli metotreksata, ni priporočljiva, ker ni bilo dokazano ugodno razmerje med koristjo in tveganji.

Reakcije, povezane z infuzijo

Zdravilo MabThera lahko povzroči reakcije, povezane z infuzijo, ki nastanejo zaradi sprostitve citokinov in/ali drugih kemičnih mediatorjev.

V obdobju trženja so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom poročali o resnih, z infuzijo povezanih reakcijah, ki so se končale s smrtjo. Pri revmatoidnem artritisu je bila večina z infuzijo povezanih dogodkov, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, po resnosti blagih do zmernih. Najpogostejši simptomi so bile alergijske reakcije, kot so glavobol, pruritus, draženje žrela, pordevanje, kožni izpuščaj, urtikarija, hipertenzija in pireksija. Na splošno je bil delež bolnikov, pri katerih se je pojavila katerakoli z infuzijo povezana reakcija, višji po prvi infuziji kot po drugi infuziji kateregakoli cikla zdravljenja. Incidenca reakcij, povezanih z infuzijo, se je z nadaljnjimi cikli zdravljenja zmanjšala (glejte poglavje 4.8). Reakcije, o katerih so poročali, so bile običajno reverzibilne z zmanjšanjem hitrosti ali prekinitvijo infuzije zdravila MabThera in dajanjem antipiretika, antihistaminika in občasno kisika, fiziološke raztopine intravensko ali bronhodilatatorja, in glukokortikoidov, če je bilo to potrebno. Bolnike, ki imajo težave s srcem, in tiste, pri katerih so v preteklosti opazili kardio-pulmonalne neželene učinke, je treba pozorno spremljati. Glede na resnost z infuzijo povezanih reakcij in potrebne ukrepe, je treba zdravilo MabThera ukiniti ali ga začasno prekiniti. Ko se simptomi popolnoma izboljšajo, lahko pri večini primerov infuzijo nadaljujemo s polovično hitrostjo infundiranja (npr. s 100 mg/h na 50 mg/h).

Zdravila za zdravljenje reakcij preobčutljivosti, npr. adrenalin, antihistaminiki in glukokortikoidi, morajo biti na voljo za takojšnjo uporabo, če bi se med dajanjem zdravila MabThera pojavile alergijske reakcije.

Podatkov o varnosti zdravila MabThera pri bolnikih z zmernim srčnim popuščanjem (razred III NYHA) ali hudo, neobvladljivo boleznijo srca ni. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom MabThera, so opazili simptomatiko že obstoječe ishemične bolezni srca, kot je angina pectoris, ter tudi atrijsko fibrilacijo in undulacijo. Pred zdravljenjem z zdravilom MabThera moramo pri bolnikih, z znanimi boleznimi srca in tistih, pri katerih so v preteklosti opazili kardio-pulmonalne neželene učinke, razmisliti o možnih kardiovaskularnih zapletih, ki lahko nastanejo kot posledica reakcij, povezanih z infuzijo, bolnike pa med dajanjem zdravila skrbno nadzorovati. Ker se med infuzijo zdravila MabThera lahko pojavi hipotenzija, je treba premisliti o tem, da bi 12 ur pred infuzijo zdravila MabThera bolnik prenehal jemati zdravila proti visokemu krvnemu tlaku.

V kliničnih preskušanjih in v obdobju po prihodu zdravila na trg so bile z infuzijo povezane reakcije pri bolnikih z GPA, MPA in navadnim pemfigusom podobne tistim pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (glejte poglavje 4.8).

Pozna nevtropenija

Število nevtrofilcev v krvi je treba določiti pred vsakim ciklom zdravljenja MabThera in redno do 6 mesecev po končanem zdravljenju ter pri znakih ali simptomih okužbe (glejte poglavje 4.8).

Cepljenje

Zdravniki morajo pregledati status cepljenja bolnikov in ti se morajo, če je mogoče, pred začetkom zdravljenja z zdravilom MabThera cepiti z vsemi cepivi v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje. Cepljenje naj bo zaključeno najmanj 4 tedne pred prvo aplikacijo zdravljenja MabThera.

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi po zdravljenju z zdravilom MabThera niso proučevali. Cepljenje z živimi virusnimi cepivi zato ni priporočljivo med zdravljenjem z zdravilom MabThera ali medtem, ko je število perifernih celic B zmanjšano.

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom MabThera, lahko prejmejo mrtva cepiva, vendar je lahko odgovor nanje zmanjšan. V randomizirani študiji so imeli bolniki z revmatoidnim artritisom, ki so se zdravili z zdravilom MabThera in metotreksatom, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali samo metotreksat, podoben delež odgovorov na cepivo proti tetanusu (recall antigen) (39 % v primerjavi z 42 %), nižji delež odgovorov na polisaharidno cepivo proti pnevmokoku (43 % v primerjavi z 82 % na vsaj 2 serotipa) in neoantigen KLH (47 % v primerjavi s 93 %). Bolniki so dobili cepivo 6 mesecev po zdravljenju MabThera. Če je potrebno cepljenje z mrtvimi cepivi med zdravljenjem z zdravilom MabThera, mora biti zaključeno najmanj 4 tedne pred začetkom naslednjega cikla zdravljenja MabThera.

Pri ponovnem enoletnem zdravljenju z zdravilom MabThera pri revmatoidnem artritisu so bili deleži bolnikov s pozitivnim titrom protiteles proti *S. pneumoniae*, influenci, mumpsu, rdečkah, noricah in tetanusnem toksoidu na splošno podobni kot izhodiščni.

Sočasna/zaporedna uporaba drugih DMARD pri revmatoidnem artritisu

Sočasna uporaba zdravljenja MabThera in zdravil za zdravljenje revmatičnih bolezni, razen omenjenih v indikaciji in odmerjanju za revmatoidni artritis, ni priporočljiva.

Iz kliničnih preskušanj ni zadostnih podatkov za popolno oceno varnosti uporabe drugih DMARD (vključno z zaviralci TNF in drugimi biološkimi zdravili), ki sledijo zdravljenju z zdravilom MabThera (glejte poglavje 4.5). Podatki, ki so na voljo, nakazujejo, da je pojavnost klinično pomembnih okužb nespremenjena, ko ta zdravila uporabimo pri bolnikih, ki so jih prej zdravili z zdravilom MabThera, vendar jih moramo skrbno opazovati glede znakov okužbe, če po zdravljenju z zdravilom MabThera prejmejo biološka zdravila in/ali DMARD.

Maligne bolezni

Imunomodulirajoča zdravila lahko povečajo tveganje za razvoj malignih bolezni. Vendar razpoložljivi podatki za rituksimab, uporabljen pri avtoimunskih indikacijah, ne kažejo na povečano tveganje za razvoj malignih bolezni, ki bi presegalo tveganje za razvoj malignih bolezni, ki je povezano z obstoječo avtoimunsko boleznijo.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 2,3 mmol (ali 52,6 mg) natrija na 10-ml vialo in 11,5 mmol (ali 263,2 mg) natrija na 50-ml vialo, kar je enako 2,6 % (za 10-ml vialo) in 13,2 % (za 50-ml vialo) največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 7,0 mg polisorbata 80 v 10-ml viali, kar je enako 0,7 mg/ml, in 35,0 mg polisorbata 80 v 50-ml viali, kar je enako 0,7 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Trenutno je le malo podatkov o mogočih medsebojnih učinkih zdravil pri uporabi zdravila MabThera.

Pri bolnikih s KLL sočasna uporaba zdravila MabThera ni vplivala na farmakokinetiko fludarabina ali ciklofosfamida. Tudi fludarabin in ciklofosfamid nista imela opaznega učinka na farmakokinetiko zdravila MabThera.

Sočasna uporaba metotreksata pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni vplivala na farmakokinetiko zdravila MabThera.

Bolniki s prisotnimi humanimi protimišji protitelesi (HAMA) ali protitelesi proti zdravilu (ADA) imajo lahko alergijske ali preobčutljivostne reakcije, če jih zdravimo z drugimi diagnostičnimi ali terapevtskimi monoklonskimi protitelesi.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom jih je 283 po zdravljenju z zdravilom MabThera prejelo nadaljnje zdravljenje z biološkim DMARD. Delež klinično pomembnih okužb pri teh bolnikih je bil 6,01 na 100 bolnik-let, ko so se zdravili z zdravilom MabThera, v primerjavi s 4,97 na 100 bolnik-let po tem, ko so prejeli nadaljnje zdravljenje z biološkim DMARD.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija za moške in ženske

Rituksimab se v telesu bolnikov z zmanjšanim številom celic B zadržuje dolgo. Zato morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom MabThera in še 12 mesecev po njem uporabljati učinkovita kontracepcijska sredstva.

Nosečnost

Imunoglobulini IgG lahko prehajajo skozi placentno pregrado.

V kliničnih preskušanjih niso proučevali števila celic B pri novorojenčkih mater, zdravljenih z zdravilom MabThera. Za nosečnice ni zadostnih in dobro nadzorovanih podatkov iz študij. Pri nekaterih dojenčkih, katerih matere so med nosečnostjo prejemale zdravilo MabThera, pa so poročali o prehodnem zmanjšanju števila celic B in limfocitopeniji. Podobne učinke so opazili v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3). Zato nosečnice ne smejo prejemati zdravila MabThera, razen če je pričakovana korist večja od možnega tveganja.

Dojenje

Omejeni podatki o izločanju rituksimaba v materino mleko kažejo na zelo nizke koncentracije rituksimaba v materinem mleku (relativni odmerek pri dojenčkih manjši od 0,4 %). Opisanih je nekaj primerov spremljanja dojenčkov, ki so imeli normalno rast in razvoj do 2 let. Ker so ti podatki omejeni in dolgoročni izidi dojenih otrok niso znani, dojenje med zdravljenjem z rituksimabom in optimalno še 6 mesecev po njem ni priporočljivo.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov rituksimaba na reproduktivne organe.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila MabThera na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli, čeprav opisano farmakološko delovanje in doslej poročani neželeni učinki kažejo, da zdravilo MabThera nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Izkušnje pri ne-Hodgkinovem limfomu in kronični limfocitni levkemiji pri odraslih

Povzetek varnostnih značilnosti

Celotni varnostni profil zdravila MabThera pri ne-Hodgkinovem limfomu in kronični limfocitni levkemiji (KLL) temelji na podatkih bolnikov iz kliničnih preskušanj in iz nadzora med obdobjem trženja. Ti bolniki so prejeli zdravilo MabThera kot samostojno zdravljenje (kot indukcijsko zdravljenje ali vzdrževalno zdravljenje po indukcijskem zdravljenju) ali v kombinaciji s kemoterapijo.

Najpogostejše opaženi neželeni učinek pri prejemnikih zdravila MabThera so bile z infuzijo povezane reakcije, ki so se pri večini bolnikov pojavile med prvo infuzijo. Incidenca simptomov, povezanih z infuzijo, se z nadaljnjimi infuzijami bistveno zmanjšuje in je po osmih odmerkih zdravila MabThera manjša kot 1 %.

Okužbe (predvsem bakterijske in virusne) so v kliničnih preskušanjih opazili pri 30–55 % bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom in pri 30–50 % bolnikov s KLL.

Najpogostejše zabeleženi ali opaženi resni neželeni učinki so bili:

- z infuzijo povezane reakcije (vključno s sindromom sproščanja citokinov, sindromom razpada tumorja), glejte poglavje 4.4;
- okužbe, glejte poglavje 4.4;
- kardiovaskularni dogodki, glejte poglavje 4.4.

Med drugimi resnimi neželenimi učinki so poročali tudi o reaktivaciji virusa hepatitisa B in o PML (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Pogostnost neželenih učinkov, zabeleženih med samostojnim zdravljenjem z zdravilom MabThera ali v kombinaciji s kemoterapijo, je povzeta v preglednici 3. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, ki so jih opazili samo v obdobju po prihodu zdravila na trg in za katere pogostnosti ni mogoče oceniti, so navedeni pod neznano pogostnostjo; glejte opombe.

Preglednica 3. Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi preskušanji ali med nadzorom v obdobju trženja pri bolnikih z NHL in KLL, ki so se zdravili z zdravilom MabThera kot samostojnim/vzdrževalnim zdravljenjem ali v kombinaciji s kemoterapijo

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	bakterijske okužbe, virusne okužbe, +bronhitis	sepsa, +pljučnica, +febrilna okužba, +herpes zoster, +okužbe dihal, glivične okužbe, okužbe neznane etiologije, +akutni bronhitis, +sinuzitis, hepatitis B ¹		resna virusna okužba ² , s <i>Pneumocystis jirovecii</i> povzročena pljučnica	progresivna multifokalna levkoencefalopatija	enterovirusni meningoencefalitis ^{2,3}
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija, levkopenija, +febrilna nevtropenija, +trombocitopenija	anemija, +pancitopenija, +granulocitopenija	motnje koagulacije, aplastična anemija, hemolitična anemija, limfadenopatija		prehodno zvečanje koncentracije IgM v serumu ⁴	pozna nevtropenija ⁴
Bolezni imunskega sistema	z infuzijo povezane reakcije ⁵ , angioedem	preobčutljivost		anafilaksija	sindrom lize tumorja, sindrom sproščanja citokinov ⁵ , serumska bolezen	z infuzijo povezana akutna reverzibilna trombocitopenija ⁵
Presnovne in prehranske motnje		hiperglikemija, zmanjšanje telesne mase, periferni edem, edem obraza, zvišanje LDH, hipokalcemija				
Psihiatrične motnje			potrtost, živčnost			
Bolezni živčevja		parestezije, hipestezija, agitiranost, nespečnost, vazodilatacija, omotica, anksioznost	sprememba okusa		periferna nevropatija, paraliza obraznega živca ⁶	kranialna nevropatija, poslabšanje drugih čutov ⁶
Očesne bolezni		motnje solzenja, konjunktivitis			hudo poslabšanje vida ⁶	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus, bolečine v ušesu				izguba sluha ⁶

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Srčne bolezni		+miokardni infarkt ^{5,7} , aritmija, +atrijska fibrilacija, tahikardija, +srčna bolezen	+popuščanje levega prekata, +supraventrikularna tahikardija, +ventrikularna tahikardija, +angina pectoris, +ishemija miokarda, bradikardija	hude srčne bolezni ^{5,7}	srčno popuščanje ^{5,7}	
Žilne bolezni		hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija			vaskulitis (pretežno kožni), levko-citoklastični vaskulitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem ⁵ , bolezen dihal, bolečina v prsnem košu, dispneja, izrazitejši kašelj, rinitis	astma, <i>bronhiolitis obliterans</i> , bolezen pljuč, hipoksija	intersticijska bolezen pljuč ⁸	odpoved dihal ⁵	infiltracija pljuč
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, disfagija, stomatitis, zaprtost, dispepsija, neješčnost, draženje žrela	povečanje trebuha		perforacija prebavil ⁸	
Bolezni kože in podkožja	srbenje, izpuščaj, +alopecija	urtikarija, znojenje, nočno znojenje, +bolezen kože			hude bulozne kožne reakcije, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) ⁸	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		hipertonija, mialgija, artralgija, bolečina v hrbtu, bolečina v vratu, bolečina				
Bolezni sečil					ledvična odpoved ⁵	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura, mrzlica, astenija, glavobol	tumorska bolečina, zardevanje, splošno slabo počutje, prehladni sindrom, +utrujenost, +drgetanje, +odpoved več organov ⁵	bolečina na mestu infundiranja			

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Preiskave	zmanjšane koncentracije IgG					

Pri vsakem izrazu so pri določitvi pogostnosti upoštevali neželene učinke vseh stopenj (od blage do hude), razen za izraze, označene s "+", kjer so pri določitvi pogostnosti upoštevali le hude neželene učinke (≥ 3 . stopnja po lestvici skupnih meril toksičnosti Nacionalnega inštituta za raka (*NCI common toxicity criteria*)). Navedena je samo največja pogostnost, ugotovljena v preskušanjih.

¹ Vključuje reaktivacijo in primarne okužbe; pogostnost temelji na režimu R-FC pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila, ali pri neodzivnih bolnikih.

² Glejte tudi poglavje okužbe spodaj.

³ Opaženo med spremljanjem po prihodu zdravila na trg.

⁴ Glejte tudi poglavje hematološki neželeni učinki spodaj.

⁵ Glejte tudi poglavje reakcije, povezane z infuzijo, spodaj. Redko so poročali o smrtnih primerih.

⁶ Znaki in simptomi kranialne nevropatije. Pojavili so se različno, tudi do nekaj mesecev po končanem zdravljenju z zdravilom MabThera.

⁷ Opaženi v glavnem pri bolnikih z obstoječimi boleznimi srca in/ali kardiotskično kemoterapijo ter pretežno v zvezi z reakcijami, povezanimi z infuzijo.

⁸ Vključujejo smrtne primere.

Naslednji izrazi so bili med kliničnimi preskušanji zabeleženi kot neželeni učinki, a so imeli v skupinah, ki so prejemale zdravilo MabThera, podobno ali nižjo incidenco kot v kontrolnih skupinah: hematotoksičnost, nevtropenična okužba, okužba sečil, senzorična motnja, pireksija.

O znakih in simptomih, ki bi lahko nakazovali reakcije, povezane z infuzijo, so poročali pri več kot 50 % bolnikov v kliničnih preskušanjih; večinoma so jih opazili med prvo infuzijo, po navadi v prvih dveh urah. Ti simptomi so bili navadno zvišana telesna temperatura, mrzlica in drgetanje. Med drugimi simptomi so bili pordevanje, angioedem, bronhospazem, bruhanje, navzea, urtikarija/izpuščaj, utrujenost, glavobol, draženje žrela, rinitis, srbenje, bolečina, tahikardija, hipertenzija, hipotenzija, dispneja, dispepsija, astenija in značilnosti sindroma razpada tumorja. Hude reakcije, povezane z infuzijo (npr. bronhospazem, hipotenzija), so se pojavile pri do 12 % bolnikov.

V nekaterih primerih so poročali tudi o miokardnem infarktu, atrijski fibrilaciji, pljučnem edemu in akutni reverzibilni trombocitopeniji. Poslabšanje obstoječih bolezenskih stanj srca, kot je angina pectoris ali kongestivno srčno popuščanje, ali hude srčne bolezni (srčno popuščanje, miokardni infarkt, atrijska fibrilacija), pljučni edem, odpoved več organov, sindrom razpada tumorja, sindrom sproščanja citokinov, ledvična odpoved in odpoved dihal, so se pri bolnikih pojavili z nižjo ali neznano pogostnostjo. Incidenca simptomov in znakov, povezanih z infuzijo, se je z nadaljnjimi infuzijami precej zmanjšala in je bila do osmega cikla zdravljenja z zdravilom MabThera < 1 %.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

Zdravilo MabThera je pri 70 do 80 % bolnikov povzročilo zmanjšanje števila celic B, z zmanjšanjem koncentracije imunoglobulinov v serumu pa je bilo povezano le malo primerov.

V randomiziranih študijah so pri bolnikih, ki so prejemale zdravilo MabThera, opazili večjo incidenco lokaliziranih okužb s kandido in herpesom zostrom. Pri 4 % bolnikov, ki so prejemale zdravilo MabThera kot samostojno zdravljenje, so opazili hude okužbe. V primerjavi z opazovano skupino so med največ dveletnim vzdrževalnim zdravljenjem z zdravilom MabThera opazili večjo pogostnost okužb na splošno, vključno z okužbami 3. ali 4. stopnje. Pri okužbah, o katerih so poročali med dveletnim zdravljenjem, kumulativne toksičnosti ni bilo. Poleg tega so med zdravljenjem z zdravilom MabThera opisane druge resne virusne okužbe, bodisi novonastale, ponovitve ali poslabšanja; nekatere so bile smrtne. Večina bolnikov je prejemale zdravilo MabThera v kombinaciji s kemoterapijo ali v okviru presaditve krvotvornih matičnih celic. Primeri teh resnih virusnih okužb so okužbe, ki jih povzročajo herpesvirusi (citomegalovirus, virus varicela zoster in virus herpes simpleks), virus JC (progresivna multifokalna levkoencefalopatija), enterovirus (meningoencefalitis) in virus hepatitisa C (glejte poglavje 4.4). O smrtnih primerih PML, do katerih je prišlo po napredovanju bolezni in ponovnem zdravljenju, so poročali tudi v kliničnih preskušanjih. Poročali so o

reaktivaciji virusa hepatitisa B, večinoma pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MabThera v kombinaciji s citotoksično kemoterapijo. Pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, je bila incidenca okužbe s hepatitisom B 3. ali 4. stopnje (reaktivacija in primarna okužba) 2 % pri R-FC v primerjavi z 0 % pri FC (fludarabin in ciklofosfamid). Pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom, ki so se zdravili z zdravilom MabThera, so opazili napredovanje Kaposijevega sarkoma. Ti primeri so se pojavili pri neodobrenih indikacijah, večina bolnikov je bila HIV-pozitivna.

Hematološki neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih z zdravilom MabThera kot samostojnim zdravilom, ki so ga bolniki prejeli 4 tedne, so se pri manjšem številu bolnikov pojavile hematološke nepravilnosti, ki pa so bile običajno blage in reverzibilne. Huda nevtropenija (3. ali 4. stopnje) se je pojavila pri 4,2 % bolnikov, anemija pri 1,1 % in trombocitopenija pri 1,7 % bolnikov. Incidenca levkopenije in nevtropenije 3. ali 4. stopnje sta bili v skupini, ki je prejela vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera do 2 leti, višja (levkopenija: 5 %, nevtropenija: 10 %) kot v opazovani skupini (levkopenija: 2 %, nevtropenija: 4 %). Incidenca trombocitopenije je bila nizka (< 1 % 3. ali 4. stopnje) in se med zdravljenima skupinama ni razlikovala. Med zdravljenjem v študijah zdravila MabThera v kombinaciji s kemoterapijo sta bili 3. ali 4. stopnja levkopenije (R-CHOP 88 % v primerjavi s CHOP 79 %, R-FC 23 % v primerjavi s FC 12 %), nevtropenije (R-CVP 24 % v primerjavi s CVP 14 %, R-CHOP 97 % v primerjavi s CHOP 88 %, R-FC: 30 % v primerjavi s FC 19 % pri predhodno nezdravljeni KLL), pancitopenije (R-FC: 3 % v primerjavi s FC 1 % pri predhodno nezdravljeni KLL) po navadi pogostejši kot s kemoterapijo samo. Toda višje incidence nevtropenije pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MabThera v kombinaciji s kemoterapijo, ni spremljala višja incidenca infekcijskih in parazitskih bolezni kot pri bolnikih, zdravljenih samo s kemoterapijo. V študijah pri bolnikih s KLL, ki še niso bili zdravljeni in pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, so ocenili, da je bila pri do 25 % bolnikov zdravljenih z R-FC nevtropenija podaljšana (opredeljena kot število nevtrofilcev, ki med dnevnoma 24 in 42 po zadnjem prejetem odmerku ostane pod $1 \times 10^9/l$) ali pa se je po zdravljenju z zdravilom MabThera in FC pojavila kasneje (opredeljena kot število nevtrofilcev pod $1 \times 10^9/l$ po 42. dnevu od zadnjega prejetega odmerka pri bolnikih, ki niso imeli podaljšane nevtropenije ali pa so si opomogli pred dnevom 42). Incidenca anemije se ni razlikovala. Poročali so o posameznih primerih pozne nevtropenije, ki se je pojavila več kot 4 tedne po zadnji infuziji zdravila MabThera. V študiji pri bolnikih s KLL v prvi liniji zdravljenja so imeli bolniki s stopnjo C po Binetu več neželenih dogodkov v skupini R-FC v primerjavi s skupino FC (R-FC 83 % proti FC 71 %). V študiji pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, so o trombocitopeniji 3. ali 4. stopnje poročali pri 11 % bolnikov v skupini R-FC v primerjavi z 9 % v skupini FC.

Pri bolnikih z Waldenstromovo makroglobulinemijo so v študijah z zdravilom MabThera po začetku zdravljenja opazili prehodna zvišanja koncentracij IgM v serumu, kar pa je lahko povezano s hiperviskoznostjo in sorodnimi simptomi. Prehodna zvišanja IgM so se običajno vrnila vsaj na raven pred zdravljenjem v 4 mesecih.

Kardiovaskularni neželeni učinki

O kardiovaskularnih neželenih učinkih so med kliničnimi preskušnji zdravila MabThera kot samostojnega zdravila poročali pri 18,8 % bolnikov. Najpogosteje so poročali o hipotenziji in hipertenziji. Med infuzijo sta se pojavili tudi aritmija 3. ali 4. stopnje (vključno z ventrikularno in supraventrikularno tahikardijo) in angina pectoris. Med vzdrževalnim zdravljenjem je bila incidenca srčnih bolezni 3. ali 4. stopnje med bolniki, zdravljenimi z zdravilom MabThera, in opazovano skupino primerljiva. O resnih neželenih učinkih, povezanih s srcem (vključno z atrijsko fibrilacijo, miokardnim infarktom, popuščanjem levega prekata, ishemijo miokarda), so poročali pri 3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo MabThera in pri manj kot 1 % bolnikov v opazovani skupini. V študijah z zdravilom MabThera v kombinaciji s kemoterapijo je bila incidenca motenj srčnega ritma 3. ali 4. stopnje, predvsem supraventrikularnih aritmij, kot sta tahikardija in atrijska fibrilacija/undulacija, višja v skupini R-CHOP (14 bolnikov, 6,9 %) kot pa v skupini CHOP (3 bolniki, 1,5 %). Vse motnje srčnega ritma so se pojavile v povezavi z infuzijo zdravila MabThera ali pa so bile povezane s predispozicijskimi stanji, kot so zvišana telesna temperatura, okužba, akutni miokardni infarkt ali predhodna respiratorna ali kardiovaskularna bolezen. Incidenca preostalih srčnih dogodkov

3. in 4. stopnje (vključno s srčnim popuščanjem, miokardno boleznijo in manifestacijami koronarne bolezni) se med skupinama R-CHOP in CHOP ni razlikovala. Pri KLL je bila celokupna incidenca srčnih bolezni 3. ali 4. stopnje nizka, tako v študiji v prvi liniji zdravljenja (4 % R-FC, 3 % FC) kot tudi v študiji pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje (4 % R-FC, 4 % FC).

Dihala

Poročali so o primerih intersticijske bolezni pljuč, nekateri so bili smrtni.

Nevrološke bolezni

Med obdobjem zdravljenja (faza indukcijskega zdravljenja, ki je obsegalo R-CHOP vsaj osem ciklov) so se pri štirih bolnikih (2 %), zdravljenih z R-CHOP, ki so vsi imeli kardiovaskularne dejavnike tveganja, med prvim ciklom zdravljenja pojavili trombembolični cerebrovaskularni dogodki. Incidenca drugih trombemboličnih dogodkov se med terapevtskima skupinama ni razlikovala. Nasprotno pa so se cerebrovaskularni dogodki pojavili pri treh bolnikih (1,5 %) v skupini CHOP, vsi med obdobjem spremljanja. Pri KLL je bila celokupna incidenca bolezni živčevja 3. ali 4. stopnje nizka, tako v študiji v prvi liniji zdravljenja (4 % R-FC, 4 % FC) kot tudi v študiji pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje (3 % R-FC, 3 % FC).

Poročali so o primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) oziroma sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS - reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Med znaki in simptomi so bili motnje vida, glavobol, konvulzije in motnje zavesti s spremljajočo hipertenzijo ali brez nje. Diagnozo PRES/RPLS je treba potrditi s slikanjem možganov. Pri primerih PRES/RPLS, o katerih so poročali, so bili prisotni znani dejavniki tveganja za PRES/RPLS, vključno z bolnikovo osnovno boleznijo, hipertenzijo, imunosupresivnim zdravljenjem in/ali kemoterapijo.

Bolezni prebavil

Perforacijo prebavil, ki je v nekaterih primerih povzročila smrt, so opazili pri bolnikih, ki so prejeli zdravlilo MabThera za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma. V večini teh primerov so zdravlilo MabThera uporabili skupaj s kemoterapijo.

Koncentracija IgG

V kliničnem preskušanju za oceno vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom MabThera pri ponovitvi folikularnih limfomov ali neodzivni bolezni je bila mediana koncentracije IgG po indukcijskem zdravljenju pod spodnjo mejo normalne vrednosti (SMN) (< 7 g/l) tako v opazovani skupini kot v skupini z zdravilom MabThera. V opazovani skupini se je mediana koncentracije IgG postopno povečevala nad spodnjo mejo normalne vrednosti, v skupini, ki je prejela zdravlilo MabThera pa je ostala nespremenjena. Delež bolnikov s koncentracijo IgG pod spodnjo mejo normalne vrednosti je bil med 2-letnim zdravljenjem približno 60 % v skupini, ki je prejela zdravlilo MabThera, v opazovani skupini pa se je zmanjšal (36 % po dveh letih).

Pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom MabThera, so zabeležili majhno število spontan in literaturnih poročil o hipogamaglobulinemiji. Ta je bila v nekaj primerih huda in je zahtevala dolgotrajno nadomestno zdravljenje z imunoglobulini. Posledice dolgotrajnega zmanjšanja števila celic B pri pediatričnih bolnikih niso znane.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko sta bila opisana toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) ali Stevens-Johnsonov sindrom, v nekaterih primerih s smrtnim izidom.

Podskupine bolnikov – samostojno zdravljenje z zdravilom MabThera

Starejši bolniki (65 let in več)

Incidenca neželenih učinkov vseh stopenj ter učinkov 3. ali 4. stopnje je bila pri starejših bolnikih podobna kot pri mlajših (pod 65 let).

Obsežna bolezen

Bolniki z obsežno boleznijo so imeli višjo incidenco neželenih učinkov (3. ali 4. stopnje) kot bolniki brez obsežne bolezni (25,6 % v primerjavi s 15,4 %). Incidenca neželenih učinkov katere koli stopnje je bila v obeh skupinah podobna.

Ponovno zdravljenje

Odstotek bolnikov, pri katerih so se po ponovnem zdravljenju z zdravilom MabThera pojavili neželeni učinki, je bil podoben kakor po prvem zdravljenju (za neželene učinke katere koli stopnje in 3. ali 4. stopnje).

Podskupine bolnikov – kombinirano zdravljenje z zdravilom MabThera

Starejši bolniki (65 let in več)

Incidenca neželenih dogodkov krvi in limfatičnega sistema 3. ali 4. stopnje je bila pri bolnikih s KLL, ki predhodno še niso bili zdravljeni ali pri katerih se je bolezen ponovila oziroma se na predhodno zdravljenje niso odzvali, višja pri starejših bolnikih v primerjavi z mlajšimi bolniki (pod 65 let).

Izkušnje pri DLBCL/BL/BAL/BLL pri pediatričnih bolnikih

Povzetek varnostnih značilnosti

Multicentrična, odprta randomizirana študija kemoterapije *Lymphome Malin B* (LMB) z zdravilom MabThera ali brez njega je bila izvedena pri pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do manj kot 18 let) s predhodno nezdravljenim napredovalim stadijem CD20-pozitivnega DLBCL/BL/BAL/BLL.

Zdravilo MabThera je dobilo skupno 309 pediatričnih bolnikov in so bili vključeni v populacijo za analizo varnosti. Pediatrični bolniki, randomizirani v skupino s kemoterapijo LMB in zdravilom MabThera, ali vključeni v del študije z eno samo skupino, so dobili zdravilo MabThera v odmerku 375 mg/m² telesne površine in so skupno prejeli šest intravenskih infuzij zdravila MabThera (dve v vsakem od obeh indukcijskih ciklov in eno v vsakem od obeh konsolidacijskih ciklov sheme LMB).

Varnostne značilnosti zdravila MabThera pri pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do manj kot 18 let) s predhodno nezdravljenim napredovalim stadijem CD20-pozitivnega DLBCL/BL/BAL/BLL so se po vrsti, naravi in izrazitosti ujemale z varnostnimi značilnostmi pri odraslih bolnikih z NHL in KLL. Dodajanje zdravila MabThera kemoterapiji je povzročilo večje tveganje za nekatere dogodke, vključno z okužbami (vključno s sepsa) v primerjavi s samo kemoterapijo.

Izkušnje pri revmatoidnem artritisu

Povzetek varnostnih značilnosti

Celokupen varnostni profil zdravila MabThera pri revmatoidnem artritisu je osnovan na podatkih bolnikov iz kliničnih preskušanj in spremljanja po prihodu zdravila na trg.

Varnostni profil zdravila MabThera pri bolnikih z zelo aktivnim revmatoidnim artritisom je povzet v spodnjem besedilu. V kliničnih preskušanjih je več kot 3100 bolnikov prejelo najmanj en cikel zdravljenja, po tem so jih spremljali od 6 mesecev do več kot 5 let; približno 2400 bolnikov je prejelo dva ali več ciklov zdravljenja, od teh pa več kot 1000 bolnikov 5 ali več ciklov zdravljenja. Podatki o varnosti, zbrani v obdobju po prihodu zdravila na trg, odražajo pričakovani profil neželenih učinkov, kot so ga opazili v kliničnih preskušanjih z zdravilom MabThera (glejte poglavje 4.4).

Bolniki so prejeli 2 x 1000 mg zdravila MabThera v razmiku 2 tednov in metotreksat (10 do 25 mg/teden). Infuzija zdravila MabThera je sledila intravenski infuziji 100 mg metiprednizolona; bolniki so 15 dni tudi peroralno jemali prednizon.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni v preglednici 4. Njihova pogostnost je opredeljena kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($> 1/1000$ do $\leq 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($\leq 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, ki so jih opazili samo po prihodu zdravila na trg in za katere pogostnosti ni mogoče oceniti, so navedeni pod neznano pogostnostjo; glejte opombe.

Najpogostejši neželeni učinki, za katere so menili, da so nastali zaradi prejetja zdravila MabThera, so bile reakcije, povezane z infuzijo. Celokupna incidenca z infuzijo povezanih reakcij je v kliničnih preskušanjih znašala 23 % pri prvi infuziji in se je pri nadaljnjih infuzijah zmanjšala. Resne z infuzijo povezane reakcije so bile občasne (0,5 % bolnikov) in so se večinoma pojavile med prvim ciklom zdravljenja. Poleg neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih uporabe zdravila MabThera pri revmatoidnem artritisu, so po prihodu zdravila na trg poročali tudi o progresivni multifokalni levkoencefalopatiji (PML) (glejte poglavje 4.4) ter reakciji, podobni serumski bolezni.

Preglednica 4. Povzetek neželeni učinkov, o katerih so poročali med kliničnimi študijami ali po prihodu zdravila na trg pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli zdravilo MabThera

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal, okužbe sečil	bronhitis, sinuzitis, gastroenteritis, tinea pedis			progresivna multifokalna levkoencefalopatija, reaktivacija hepatitisa B	resna virusna okužba ¹ , enterovirusni meningoencefalitis ²
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		nevtropenija ³		pozna nevtropenija ⁴	reakcija, podobna serumski bolezni	
Bolezni imunskega sistema	⁵ reakcije, povezane z infuzijo (hipertenzija, navzea, kožni izpuščaj, pireksija, pruritus, urtikarija, draženje žrela, vročinski oblivi, hipotenzija, rinitis, okorelost, tahikardija, utrujenost, orofaringealna bolečina, periferni edem, eritem)		⁵ reakcije, povezane z infuzijo (generalizirani edem, bronhospazem, piskanje, edem grla, angionevrotični edem, generalizirani pruritus, anafilaksa, anafilaktoidna reakcija)			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije						
Presnovne in prehranske motnje		hiperholesterol emija				
Psihiatrične motnje		depresija, anksioznost				
Bolezni živčevja	glavobol	parestezija, migrena, omotica, išias				

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Srčne bolezni				angina pectoris, atrijska fibrilacija, srčno popuščanje, miokardni infarkt	atrijska undulacija	
Bolezni prebavil		dispepsija, diareja, gastroezofagealni refluks, razjede v ustih, bolečina v zgornjem delu trebuha				
Bolezni kože in podkožja		alopecija			toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom ⁷	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečina v sklepu/mišično-skeletna bolečina, osteoartroza, burzitis				
Preiskave	zmanjšane koncentracije IgM ⁶	zmanjšane koncentracije IgG ⁶				
¹ Glejte tudi poglavje Okužbe spodaj. ² Opaženo med spremljanjem po prihodu zdravila na trg. ³ Pogostnost pridobljena iz laboratorijskih vrednosti zbranih v okviru rutinskega laboratorijskega spremljanja v kliničnih preskušanjih. ⁴ Pogostnost pridobljena iz podatkov pridobljenih po prihodu zdravila na trg. ⁵ Reakcije, ki so se pojavile med infuzijo ali v prvih 24 urah po njej. Glejte tudi spodnji odstavek o reakcijah, povezanih z infuzijo. Reakcije, povezane z infuzijo, se lahko pojavijo kot rezultat preobčutljivosti in/ali mehanizma delovanja. ⁶ Vključujejo opažanja zbrana v okviru rutinskega laboratorijskega spremljanja. ⁷ Vključujejo smrtne primere.						

Večkratno zdravljenje

Pri večkratnem zdravljenju je profil neželenih učinkov podoben tistemu, ki so ga opazili ob prvem zdravljenju. Delež vseh neželenih učinkov, ki so se pojavili po prvi izpostavitvi zdravilu MabThera, je bil najvišji v prvih 6 mesecih in se je potem zmanjševal. To gre v glavnem pripisati reakcijam, povezanim z infuzijo (ki se najpogosteje pojavljajo v prvem ciklu zdravljenja), poslabšanju revmatoidnega artritisa in okužbam; vse naštetost se je pogosteje pojavljalo v prvih 6 mesecih zdravljenja.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije, povezane z infuzijo

Najpogostejši neželeni učinki po prejemu zdravila MabThera v kliničnih preskušanjih so bile reakcije, povezane z infuzijo (glejte preglednico 4). Med 3189 bolniki, ki so prejeli zdravilo MabThera, se je vsaj ena z infuzijo povezana reakcija pojavila pri 1135 bolnikih (36 %), od tega pa se je pri 733 od 3189 bolnikov (23 %) reakcija pojavila po prejemu prve infuzije zdravila MabThera. Incidenca reakcij, povezanih z infuzijo, je bila pri nadaljnjih infuzijah manjša. V kliničnih preskušanjih se je resna z infuzijo povezana reakcija pojavila pri manj kot 1 % bolnikov (17/3189). Reakcij 4. stopnje po lestvici skupnih kriterijev toksičnosti (CTC - Common Toxicity Criteria) in smrti zaradi reakcij v kliničnih preskušanjih ni bilo. Delež reakcij 3. stopnje po CTC ter reakcij, ki so vodile do prekinitev

zdravljenja, se je zmanjševal z nadaljnjimi cikli; te reakcije so bile od 3. cikla naprej redke. Premedikacija z intravenskimi glukokortikoidi je pomembno znižala incidenco in resnost z infuzijo povezanih reakcij (glejte poglavji 4.2 in 4.4). V obdobju trženja so poročali o resnih, z infuzijo povezanih reakcijah, ki so se končale s smrtjo.

V študiji, osnovani za proučitev varnosti 120-minutne infuzije zdravila MabThera pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, so bolniki z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ki niso imeli resne reakcije, povezane z infuzijo, med ali v 24 urah po prvem infundiranju, lahko prejeli 2-urno intravensko infuzijo zdravila MabThera. Bolniki, ki so imeli v anamnezi resno reakcijo, povezano z infuzijo, na biološko zdravilo za zdravljenje revmatoidnega artritisa, v študijo niso bili vključeni. Incidenca, vrsta in resnost neželenih reakcij, povezanih z infuzijo, je bila podobna, kot opažena v preteklosti. Resnih neželenih reakcij, povezanih z infuzijo, niso opazili.

Okužbe

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom MabThera, je bil celokupni delež okužb, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, približno 94 na 100 bolnik-let. Večinoma je šlo za blage do zmerne okužbe zgornjih dihal in sečil. Incidenca okužb, ki so bile resne ali so zahtevale uporabo intravenskega antibiotika, je bila približno 4 na 100 bolnik-let. Delež resnih okužb se z nadaljnjimi cikli zdravljenja z zdravilom MabThera ni pomembno povečeval. V kliničnih preskušanjih so o okužbah spodnjih dihal (vključno s pljučnico) v skupini z zdravilom MabThera poročali s podobno incidenco kot v kontrolnih skupinah.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z rituksimabom, poročali o resnih virusnih okužbah.

Pri uporabi zdravila MabThera za zdravljenje avtoimunskih bolezni so poročali o smrtnih primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije, in sicer pri revmatoidnem artritisu in avtoimunskih boleznih, za katere zdravilo ni odobreno, sistemskem eritematoznem lupusu (SLE) in vaskulitisu.

Pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom, ki so prejeli zdravilo MabThera v kombinaciji s citotoksično kemoterapijo, so poročali o primerih reaktivacije virusa hepatitisa B (glejte ne-Hodgkinov limfom). O reaktivaciji okužbe z virusom hepatitisa B so zelo redko poročali tudi pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli zdravilo MabThera (glejte poglavje 4.4).

Kardiovaskularni neželeni učinki

Delež resnih neželenih učinkov, povezanih s srcem, je bil 1,3 na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom MabThera, v primerjavi z 1,3 na 100 bolnik-let pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Delež bolnikov, pri katerih so se pojavili neželeni učinki, povezani s srcem (vsi ali resni), se z nadaljnjimi cikli zdravljenja ni povečeval.

Nevrološki dogodki

Poročali so o primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) oziroma sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS - reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Znaki in simptomi so vključevali motnje vida, glavobol, konvulzije in motnje zavesti, s povezano hipertenzijo ali brez nje. Diagnoza PRES/RPLS mora biti potrjena s slikanjem možganov. Pri primerih PRES/RPLS, o katerih so poročali, so bili prisotni znani dejavniki tveganja za PRES/RPLS, vključno z bolnikovo osnovno boleznijo, hipertenzijo, imunosupresivnim zdravljenjem in/ali kemoterapijo.

Nevtropenija

Pri zdravljenju z zdravilom MabThera so opazili dogodke nevtropenije, ki so bili večinoma prehodni in po resnosti blagi ali zmerni. Nevtropenija se lahko pojavi več mesecev po dajanju zdravila MabThera (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preskušanjih nadzorovanih s placebom, je pri 0,94 % (13/1382) bolnikov zdravljenih z zdravilom MabThera in pri 0,27 % (2/731) bolnikov, ki so prejeli placebo, prišlo do razvoja hude nevtropenije.

O dogodkih nevtropenije, vključno s hudo obliko pozne in dolgotrajne nevtropenije, so po prihodu zdravila na trg poročali redko, nekateri dogodki pa so bili povezani z usodnimi okužbami.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko so poročali o toksični epidermalni nekrolizi (Lyellovem sindromu) in Stevens-Johnsonovem sindromu, od katerih so se nekateri primeri končali s smrtjo.

Laboratorijske nepravilnosti

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih zdravili z zdravilom MabThera, so opazili hipogamaglobulinemijo (IgG ali IgM pod spodnjo mejo normale). Potem, ko je prišlo do znižanja IgG in IgM, se delež vseh okužb ali resnih okužb ni povečal (glejte poglavje 4.4).

Pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom MabThera, so zabeležili majhno število spontan in literaturnih poročil o hipogamaglobulinemiji. Ta je bila v nekaj primerih huda in je zahtevala dolgotrajno nadomestno zdravljenje z imunoglobulini. Posledice dolgotrajnega zmanjšanja števila celic B pri pediatričnih bolnikih niso znane.

Izkušnje pri granulomatozi s poliangiitisom (GPA) in mikroskopskem poliangiitisu (MPA)

Celoten varnosti profil zdravila MabThera pri odraslih in pediatričnih bolnikih z GPA/MPA temelji na podatkih bolnikov iz 3 kliničnih preskušanj in iz spremljanja po prihodu zdravila na trg.

Indukcija remisije pri odraslih (študija GPA/MPA 1)

V študiji GPA/MPA 1 so 99 odraslih bolnikov za indukcijo remisije GPA in MPA zdravili z zdravilom MabThera (375 mg/m² enkrat na teden 4 tedne) in z glukokortikoidi (glejte poglavje 5.1).

Neželeni učinki iz študije GPA/MPA 1, navedeni v preglednici 5 s kategorijo pogostnosti "pogosti" ali "zelo pogosti", so se v skupini, ki je prejela zdravilo MabThera, pojavili z incidenco $\geq 5\%$ in pogostejše kot v primerjalni skupini.

Neželeni učinki, ki so jih opazili samo po prihodu zdravila na trg in za katere pogostnosti ni mogoče oceniti, so navedeni pod neznano pogostnostjo; glejte opombe.

Preglednica 5. Neželeni učinki, ki so se v 6 mesecih pojavili pri ≥ 5 % odraslih bolnikov, ki so prejeli zdravilo MabThera v študiji GPA/MPA 1 (rituksimab n = 99), pogostejše kot v primerjalni skupini, ali med spremljanjem po prihodu zdravila na trg

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba sečil, bronhitis, herpes zoster, nazofaringitis	resna virusna okužba ^{1,2} , enterovirusni meningoencefalitis ¹
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija	
Bolezni imunskega sistema		sindrom sproščanja citokinov	
Presnovne in prehranske motnje		hiperkaliemija	
Psihiatrične motnje	nespečnost		
Bolezni živčevja	omotica, tremor		
Žilne bolezni	hipertenzija	zardevanje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj, dispneja, epistaksa	zamašenost nosu	
Bolezni prebavil	driska	dispepsija, zaprtje	
Bolezni kože in podkožja		akne	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči, bolečina v sklepih, bolečina v hrbtu	mišična šibkost, mišično-skeletna bolečina, bolečina v okončinah	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edemi		
Preiskave		znižan hemoglobin	
¹ Opaženo med spremljanjem po prihodu zdravila na trg.			
² Glejte tudi spodnje poglavje Okužbe.			

Vzdrževalno zdravljenje pri odraslih (študija GPA/MPA 2)

V študiji GPA/MPA 2 so skupno 57 odraslih bolnikov s hudo, aktivno GPA in MPA zdravili z zdravilom MabThera za vzdrževanje remisije (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 6. Neželeni učinki, ki so se pojavili pri ≥ 5 % odraslih bolnikov, ki so prejeli zdravilo MabThera v študiji GPA/MPA 2 (rituksimab n = 57), pogostejše kot v primerjalni skupini, ali med spremljanjem po prihodu zdravila na trg

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	bronhitis	rinitis	resna virusna okužba ^{1,2} , enterovirusni meningoencefalitis ¹
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja	
Bolezni prebavil		driska	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		zvišana telesna temperatura, gripi podobna bolezen, periferni edemi	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti po posegih	z infuzijo povezane reakcije ³		
¹ Opaženo med spremljanjem po prihodu zdravila na trg.			
² Glejte tudi spodnje poglavje Okužbe.			
³ Podrobnosti o reakcijah, povezanih z infuzijo, so navedene v opisu v poglavju o izbranih neželenih učinkih zdravila.			

Na splošno so se varnostne značilnosti ujemale z dobro znanimi varnostnimi značilnostmi zdravila MabThera pri odobrenih avtoimunskih indikacijah, vključno z GPA in MPA. V celoti so 4 % bolnikov v skupini z zdravilom MabThera imeli takšne neželene učinke, ki so povzročili prenehanje uporabe zdravila. Večina neželenih učinkov v skupini z zdravilom MabThera je bila blagih ali zmernih. Noben bolnik v skupini z zdravilom MabThera ni imel neželenih učinkov s smrtnim izidom.

Najpogostejše zabeleženi dogodki, ocenjeni kot neželeni učinki zdravila, so bile z infundiranjem povezane reakcije in okužbe.

Dolgoročno spremljanje (študija GPA/MPA 3)

V dolgoročni opazovalni študiji varnosti je 97 bolnikov z GPA in MPA prejelo zdravljenje z zdravilom MabThera (v povprečju 8 infuzij [razpon od 1 do 28]) do 4 leta, v skladu s standardno prakso in presojo njihovega zdravnika. Na splošno so se varnostne značilnosti ujemale z dobro znanimi varnostnimi značilnostmi zdravila MabThera pri RA in GPA in MPA; poročali niso o nobenih novih neželenih učinkih zdravila.

Pediatrična populacija

Pri 25 pediatričnih bolnikih s hudo, aktivno GPA ali MPA so izvedli odprto študijo z eno skupino. Celotno obdobje študije je obsegalo 6-mesečno fazo indukcije remisije z vsaj 18-mesečnim spremljanjem, do skupno največ 4,5 let. V fazi spremljanja je bilo zdravilo MabThera uporabljeno po raziskovalčevi presoji (17 od 25 bolnikov je prejelo dodatno zdravljenje z zdravilom MabThera). Dovoljeno je bilo sočasno zdravljenje z drugimi imunosupresivnimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

Neželene dogodke s pojavnostjo ≥ 10 % so opredelili kot neželene učinke. Ti so vključevali: okužbe (17 bolnikov [68 %] v fazi indukcije remisije, 23 bolnikov [92 %] v celotnem obdobju študije), z infuzijo povezane reakcije (15 bolnikov [60 %] v fazi indukcije remisije, 17 bolnikov [68 %] v celotnem obdobju študije) in navzeo (4 bolniki [16 %] v fazi indukcije remisije, 5 bolnikov [20 %] v celotnem obdobju študije).

Med celotnim obdobjem študije so se varnostne značilnosti zdravila MabThera skladale s tistimi, o katerih so poročali med fazo indukcije remisije.

Varnostne značilnosti zdravila MabThera pri pediatričnih bolnikih z GPA in MPA so se po vrsti, naravi in izrazitosti skladale z varnostnimi značilnostmi pri odraslih bolnikih pri odobrenih avtoimunskih indikacijah, vključno z GPA in MPA pri odraslih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Z infuzijo povezane reakcije

V študiji GPA/MPA 1 (študija indukcije remisije pri odraslih) so bile z infuzijo povezane reakcije (IRR - infusion-related reactions) opredeljene kot neželeni učinki, ki so se pojavili v 24 urah po infuziji in so jih raziskovalci v varnostni populaciji ocenili kot povezane z infuzijo. Od 99 bolnikov, zdravljenih z zdravilom MabThera, se je pri 12 (12 %) pojavila vsaj ena IRR. Vse IRR so bile 1. ali 2. stopnje po CTC. Med najpogostejšimi IRR so bili sindrom sproščanja citokinov, zardevanje, draženje žrela in tremor. Zdravilo MabThera so dajali v kombinaciji z intravenskimi glukokortikoidi, ki lahko zmanjšajo incidenco in izrazitost teh učinkov.

V študiji GPA/MPA 2 (študija vzdrževalnega zdravljenja pri odraslih) se je vsaj ena z infuzijo povezana reakcija pojavila pri 7 od 57 (12 %) bolnikov v skupini z zdravilom MabThera. Pojavnost simptomov IRR je bila največja med prvo infuzijo ali po njej (9 %) in se je ob nadaljnjih infuzijah zmanjšala (< 4 %). Vsi simptomi IRR so bili blagi ali zmerni in večina jih je bila zabeležena pri organskih sistemih "Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora" in "Bolezni kože in podkožja".

V kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih z GPA ali MPA so o reakcijah, povezanih z infuzijo, pretežno poročali med prvim infundiranjem (8 bolnikov [32 %]), pozneje pa so se s številom infuzij zdravila MabThera sčasoma zmanjševale (20 % med drugim infundiranjem, 12 % med tretjim

in 8 % med četrtem infundiranjem). Najpogostejši simptomi z infuzijo povezanih reakcij, o katerih so poročali v fazi indukcije remisije, so bili: glavobol, izpuščaj, rinoreja in zvišana telesna temperatura (8 % za vsakega od teh simptomov). Opaženi simptomi z infuzijo povezanih reakcij so bili podobni tistim, ki so znani pri odraslih bolnikih z GPA ali MPA, zdravljenih z zdravilom MabThera. Večina z infuzijo povezanih reakcij je bila 1. ali 2. stopnje, zabeleženi sta bili dve reakciji 3. stopnje, ki pa nista bili resni; reakcij 4. ali 5. stopnje ni bilo. Pri enem bolniku so poročali o eni resni z infuzijo povezani reakciji 2. stopnje (generaliziran edem, ki je z zdravljenjem izzvenel) (glejte poglavje 4.4).

Okužbe

V študiji GPA/MPA 1 je bil celotni delež okužb na primarni končni točki po 6 mesecih približno 237 na 100 bolnik-let (95-% interval zaupanja, 197–285). Okužbe so bile pretežno blage do zmerne; v glavnem je šlo za okužbe zgornjih dihal, herpes zoster in okužbe sečil. Delež resnih okužb je bil približno 25 na 100 bolnik-let. Najpogostejše zabeležena okužba v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo MabThera, je bila pljučnica; njena pogostnost je bila 4 %.

V študiji GPA/MPA 2 so se okužbe v skupini z zdravilom MabThera pojavile pri 30 od 57 (53 %) bolnikov. Pojavnost okužb vseh stopenj je bila med skupinama podobna. Okužbe so bile v glavnem blage do zmerne. Med najpogostejšimi okužbami v skupini z zdravilom MabThera so bile okužbe zgornjih dihal, gastroenteritis, okužbe sečil in herpes zoster. Pojavnost resnih okužb je bila v obeh skupinah podobna (približno 12 %). Najpogostejše zabeležena resna okužba v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo MabThera, je bil blag ali zmeren bronhitis.

V kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih s hudo, aktivno GPA in MPA 91 % poročanih okužb ni bilo resnih, 90 % okužb pa je bilo blagih do zmernih.

Najpogostejše okužbe v celotni fazi so bile: okužbe zgornjih dihal (48 %), gripa (24 %), konjunktivitis (20 %), nazofaringitis (20 %), okužbe spodnjih dihal (16 %), sinuzitis (16 %), virusne okužbe zgornjih dihal (16 %), okužba ušesa (12 %), gastroenteritis (12 %), faringitis (12 %), okužba sečil (12 %). O resnih okužbah so poročali pri 7 bolnikih (28 %) in med njimi sta bili gripa (2 bolnika [8 %]) in okužba spodnjih dihal (2 bolnika [8 %]) najpogostejše zabeležene neželene dogodke.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih z GPA/MPA, zdravljenih z rituksimabom, poročali o resnih virusnih okužbah.

Maligne bolezni

V študiji GPA/MPA 1 je bila incidenca malignih bolezni med bolniki z GPA in MPA, ki so v klinični študiji prejeli zdravilo MabThera, ob končnem zaključnem datumu študije (tj. ko je zadnji bolnik dokončal obdobje spremljanja) 2,00 na 100 bolnik-let. Na podlagi standardiziranih incidenčnih razmerij je incidenca malignih bolezni podobna, kot je bila pred tem opisana pri bolnikih z vaskulitisom, povezanim z ANCA.

V kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih med obdobjem spremljanja, ki je trajalo do 54 mesecev, niso poročali o malignih boleznih.

Kardiovaskularni neželeni učinki

V študiji GPA/MPA 1 je bil delež pojavljanja srčnih dogodkov na primarni končni točki po 6 mesecih približno 273 na 100 bolnik-let (95-% interval zaupanja, 149–470). Delež resnih srčnih dogodkov je bil 2,1 na 100 bolnik-let (95-% interval zaupanja, 3–15). Najpogostejše opisane neželene učinke sta bila tahikardija (4 %) in atrijska fibrilacija (3 %) (glejte poglavje 4.4).

Nevrološki dogodki

Poročali so o primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) oziroma sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS - reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Znaki in simptomi so vključevali motnje vida, glavobol, konvulzije in motnje zavesti, s povezano hipertenzijo ali brez nje. Diagnoza PRES/RPLS mora biti potrjena s slikanjem možganov. Pri primerih PRES/RPLS, o katerih so

poročali, so bili prisotni znani dejavniki tveganja za PRES/RPLS, vključno z bolnikovo osnovno boleznijo, hipertenzijo, imunosupresivnim zdravljenjem in/ali kemoterapijo.

Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih z granulomatozo s poliangiitisom in mikroskopskim poliangiitisom, ki so zdravilo MabThera prejeli v obdobju trženja, so poročali o majhnem številu primerov reaktivacije hepatitisa B; nekateri od teh primerov so se končali s smrtjo.

Hipogamaglobulinemija

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z GPA ali MPA, ki so prejeli zdravilo MabThera, so opazili hipogamaglobulinemijo (IgA, IgG ali IgM pod spodnjo mejo normale).

V študiji GPA/MPA 1 so po 6 mesecih pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno normalne ravni imunoglobulinov, med prejemniki zdravila MabThera zabeležili nizke IgA, IgG in IgM pri 27 %, 58 % in 51 % (v tem zaporedju), med prejemniki ciklofosfamida pa pri 25 %, 50 % in 46 %. Po znižanju IgA, IgG oz. IgM se delež vseh okužb in delež resnih okužb nista povečala.

V študiji GPA/MPA 2 med celotnim preskušanjem niso ugotovili pomembnih razlik med obema terapevtskima skupinama ali znižanja koncentracije celokupnih imunoglobulinov, IgG, IgM ali IgA.

V kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih so med celotnim obdobjem študije poročali o hipogamaglobulinemiji pri 3/25 (12 %) bolnikov, 18 bolnikov (72 %) pa je imelo dolgotrajno znižanje koncentracije IgG (to je bilo opredeljeno kot koncentracija Ig pod spodnjo normalno mejo vsaj 4 mesece) (15 od teh bolnikov je imelo tudi dolgotrajno znižanje IgM).

Trije bolniki so prejeli zdravljenje z intravenskim imunoglobulinom (i.v.-Ig). Glede na maloštevilne podatke ni mogoče zagotovo zaključiti, da dolgotrajne nizke vrednosti IgG in IgM pri teh bolnikih vodijo k večjemu tveganju za resno okužbo. Posledice dolgotrajnega zmanjšanja števila celic B pri pediatričnih bolnikih niso znane.

Nevtropenija

V študiji GPA/MPA 1 se je nevtropenija, ki je bila 3. stopnje ali več po CTC, pojavila pri 24 % prejemnikov zdravila MabThera (en cikel) in pri 23 % prejemnikov ciklofosfamida. Nevtropenija ni bila povezana z opaznim povečanjem resnih okužb med bolniki, ki so prejeli zdravilo MabThera.

V študiji GPA/MPA 2 je bila pojavnost nevtropenije vseh stopenj v skupini z zdravilom MabThera 0 % in v skupini z azatioprinom 5 %.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko so poročali o toksični epidermalni nekrolizi (Lyellovem sindromu) in Steven-Johnsonovem sindromu, od katerih so se nekateri primeri končali s smrtjo.

Izkušnje pri navadnem pemfigusu

Celoten varnostni profil zdravila MabThera pri bolnikih z navadnim pemfigusom temelji na podatkih bolnikov iz 2 kliničnih preskušanj in iz spremljanja po prihodu zdravila na trg.

Povzetek varnostnih značilnosti v študiji PV 1 (študija ML22196) in študiji PV 2 (študija WA29330)

Varnostne značilnosti zdravila MabThera v kombinaciji s kratkotrajno uporabo majhnih odmerkov glukokortikoida za zdravljenje bolnikov z navadnim pemfigusom (PV - pemphigus vulgaris) so raziskali v randomizirani, kontrolirani, multicentrični odprti študiji faze III, v kateri so 38 bolnikov randomizirali v skupino, ki je prejela zdravilo MabThera (študija PV 1). Ti bolniki so prejeli začetni odmerek 1000 mg intravensko 1. dan študije in drugi odmerek 1000 mg intravensko 15. dan študije. Vzdrževalna odmerka 500 mg intravensko sta bila uporabljena 12. in 18. mesec. Bolniki so lahko dobili 1000 mg intravensko ob času recidiva (glejte poglavje 5.1).

V študiji PV 2, randomizirani, dvojno slepi multicentrični študiji z vzporednim placebom in primerjalno učinkovino so učinkovitost in varnost zdravila MabThera primerjali z mofetilmikofenolatom (MMF) pri bolnikih z zmernim do hudim navadnim pemfigusom, ki so potrebovali peroralne kortikosteroide; 67 bolnikov je prejelo zdravilo MabThera (začetni odmerek 1000 mg intravensko 1. dan študije in drugi odmerek 1000 mg intravensko 15. dan študije, ponovitev 24. in 26. teden) do 52 tednov (glejte poglavje 5.1).

Varnostne značilnosti zdravila MabThera pri bolnikih z navadnim pemfigusom so se skladale z varnostnimi značilnostmi, ugotovljenimi pri drugih odobrenih avtoimunskih indikacijah.

Seznam neželenih učinkov v preglednici za študiji PV 1 in PV 2 ali iz spremljanja po prihodu zdravila na trg

V preglednici 7 so prikazani neželeni učinki iz študij PV 1 in PV 2 s kategorijo pogostnosti "pogosti" ali "zelo pogosti". V študiji PV 1 so bili neželeni učinki opredeljeni kot neželeni dogodki, ki so se med bolniki z navadnim pemfigusom, zdravljenimi z zdravilom MabThera, pojavili z $\geq 5\%$ deležem, absolutna razlika v njihovi pojavnosti med skupino z zdravilom MabThera in skupino s standardnim odmerkom prednizona pa je bila do 24. meseca $\geq 2\%$. Zaradi neželenih učinkov zdravila ni iz študije PV 1 izstopil noben bolnik. V študiji PV 2 so bili neželeni učinki opredeljeni kot neželeni dogodki, ki so se v skupini z zdravilom MabThera pojavili pri $\geq 5\%$ bolnikov in so bili ocenjeni kot povezani.

Neželeni učinki, ki so jih opazili samo po prihodu zdravila na trg in za katere pogostnosti ni mogoče oceniti, so navedeni pod neznano pogostnostjo; glejte opombe.

Preglednica 7. Neželeni učinki pri bolnikih z navadnim pemfigusom, zdravljenih z zdravilom MabThera v študiji PV 1 (do 24. meseca) in študiji PV 2 (do 52. tedna) ali med spremljanjem po prihodu zdravila na trg

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal	okužba z virusom herpes herpes zoster oralni herpes konjunktivitis nazofaringitis oralna kandidoza okužba sečil	resna virusna okužba ^{1,2} , enterovirusni meningoencefalitis ¹
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		kožni papilomi	
Psihiatrične motnje	dolgotrajna depresivna motnja	velika depresija, razdražljivost	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	
Srčne bolezni		tahikardija	
Bolezni prebavil		bolečina v zgornjem delu trebuha	
Bolezni kože in podkožja	alopecija	pruritus urtikarija bolezni kože	
Bolezni mišično-skeletnega in vezivnega tkiva		mišično-skeletna bolečina artralgijska bolečina v hrbtu	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost astenija zvišana telesna temperatura	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti po posegih	z infuzijo povezane reakcije ³		

¹ Opaženo med spremljanjem po prihodu zdravila na trg.
² Glejte tudi spodnje poglavje Okužbe.
³ Z infuzijo povezane reakcije v študiji PV 1 so vključevale simptome, zbrane ob naslednjem načrtovanem obisku po vsaki infuziji, in neželene učinke, ki so se pojavili na dan infuzije ali en dan po njej. Najpogostejši simptomi/prednostni izrazi z infuzijo povezane reakcije v študiji PV 1 so bili glavobol, mrzlica, visok krvni tlak, navzea, astenija in bolečina.

Najpogostejši simptomi/prednostni izrazi z infuzijo povezane reakcije v študiji PV 2 so bili dispneja, eritem, hiperhidroza, zardevanje/vročinski oblivi, hipotenzija/nizek krvni tlak in izpuščaj/srbeči izpuščaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Z infuzijo povezane reakcije

V študiji PV 1 so bile z infuzijo povezane reakcije pogoste (58 %). Skoraj vse z infuzijo povezane reakcije so bile blage do zmerne. Delež bolnikov, ki se jim je pojavila z infuzijo povezana reakcija, je bil po prvem infundiranju 29 % (11 bolnikov), po drugem 40 % (15 bolnikov), po tretjem 13 % (5 bolnikov) in po četrtem 10 % (4 bolniki). Zaradi reakcij, povezanih z infuzijo, niso zdravljenja prenehali pri nobenem bolniku. Simptomi z infuzijo povezanih reakcij so bili po vrsti in izrazitosti podobni simptomom, opaženim pri bolnikih z RA in GPA/MPA.

V študiji PV 2 so se z infuzijo povezane reakcije pojavile predvsem ob prvi infuziji, nato pa se je njihova pogostnost ob nadaljnjih infuzijah zmanjševala: ob prvi infuziji so se pojavile pri 17,9 %, ob drugi pri 4,5 %, ob tretji pri 3 % in ob četrti pri 3 % bolnikov. Pri 11 od 15 bolnikov, ki se jim je pojavila vsaj ena z infuzijo povezana reakcija, so bile te reakcije 1. ali 2. stopnje. Pri 4 od 15 bolnikov so poročali o reakcijah ≥ 3 . stopnje in so povzročile prenehanje zdravljenja z zdravilom MabThera; trije od štirih bolnikov so imeli resne (življenje ogrožajoče) z infuzijo povezane reakcije. Resne z infuzijo povezane reakcije so se pojavile ob prvi infuziji pri dveh bolnikih in ob drugi infuziji pri enem bolniku. S simptomatskim zdravljenjem so izzvenele.

Okužbe

V študiji PV 1 so se z zdravljenjem povezane okužbe pojavile pri 14 bolnikih (37 %) v skupini z zdravilom MabThera in pri 15 bolnikih (42 %) v skupini s standardnim odmerkom prednizona. Najpogostejše okužbe v skupini z zdravilom MabThera so bile okužbe z virusoma herpes simpleks in herpes zoster, bronhitis, okužbe sečil, glivične okužbe in konjunktivitis. V skupini z zdravilom MabThera se je pri 3 bolnikih (8 %) pojavilo 5 resnih okužb (pljučnica zaradi *Pneumocystis jirovecii*, infekcijska tromboza, intervertebralni discitis, okužba pljuč, stafilokokna sepsa); v skupini s standardnim odmerkom prednizona se je resna okužba (pljučnica zaradi *Pneumocystis jirovecii*) pojavila pri 1 bolniku (3 %).

V študiji PV 2 so se okužbe pojavile pri 42 bolnikih (62,7 %) v skupini z zdravilom MabThera. Najpogostejše okužbe v skupini z zdravilom MabThera so bile okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis, oralna kandidoza in okužbe sečil. Resne okužbe so se pojavile pri šestih bolnikih (9 %) v skupini z zdravilom MabThera.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih z navadnim pemfigusom, zdravljenih z rituksimabom, poročali o resnih virusnih okužbah.

Laboratorijske nenormalnosti

V študiji PV 2 so v skupini z zdravilom MabThera po infundiranju zelo pogosto opazili prehodno zmanjšanje števila limfocitov zaradi zmanjšanja števila perifernih celic T ter prehodno znižanje ravni fosforja. Smatra se, da je to sprožilo intravensko infundiranje metilprednizolona v okviru premedikacije.

V študiji PV 2 so nizko raven IgG opazili pogosto, nizko raven IgM pa zelo pogosto, vendar ni bilo znakov večjega tveganja za resne okužbe po znižanju IgG ali IgM.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih preskušanj pri človeku je le malo izkušenj z odmerki, večjimi od odobrenega odmerka intravenske oblike zdravila MabThera. Največji do zdaj preizkušen intravenski odmerek zdravila MabThera pri človeku je 5000 mg (2250 mg/m²), preizkušen v študiji povečevanja odmerka pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo. Pri tem niso zaznali nobenih novih varnostnih signalov.

Pri bolnikih, pri katerih pride do prevelikega odmerjanja, je treba infundiranje nemudoma prekiniti; bolnike pa skrbno nadzorovati.

Po prihodu zdravila na trg je bilo opisanih pet primerov prevelikega odmerjanja zdravila MabThera. V treh primerih niso poročali o nobenem neželenem dogodku. Dva opisana neželena dogodka sta bila gripi podobni simptomi (pri odmerku 1,8 g rituksimaba) in odpoved dihal s smrtnim izidom (pri odmerku 2 g rituksimaba).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, oznaka ATC: L01FA01.

Mehanizem delovanja

Rituksimab se veže specifično na transmembranski antigen, CD20, neglikozilirani fosfoprotein, ki se nahaja na limfocitih pre-B in dozorelih limfocitih B. Antigen je izražen pri > 95 % vseh B-celičnih ne-Hodgkinovih limfomov.

CD20 najdemo tako na običajnih kot na malignih celicah B, vendar ne na matičnih krvotvornih celicah, pro-B-celicah, normalnih plazmatkah ali drugem normalnem tkivu. Po vezavi s protitelesom ne vstopa v notranjost celice, niti se ne odcepi s celične površine. CD20 ne kroži v plazmi kot prosti antigen in zato ne tekmuje za vezavo na protitelo.

Domena rituksimaba Fab se veže na antigen CD20 na B-limfocitih in prek domene Fc sproži imunska dogajanja, ki privedejo do razgradnje celic B. Mogoča mehanizma celične razgradnje sta od komplementa odvisna citotoksičnost (CDC - complement-dependent cytotoxicity), ki je posledica vezave C1q, in od protiteles odvisna celična citotoksičnost (ADCC - antibody-dependent cellular cytotoxicity), ki jo posreduje eden ali več receptorjev Fc γ na površini granulocitov, makrofagov ali naravnih celic ubijalk. Vezava rituksimaba na antigen CD20 na limfocitih B povzroči celično smrt v procesu apoptoze.

Farmakodinamični učinki

Število perifernih celic B se je po dokončanju prvega odmerka zdravila MabThera zmanjšalo pod normalno vrednost. Pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hematoloških malignih bolezni, so se celice B začele obnavljati v 6 mesecih zdravljenja, njihovo število pa se je v splošnem vrnilo v normalno stanje v 12 mesecih po končanem zdravljenju, pri nekaterih bolnikih pa je lahko trajalo dlje (mediani čas okrevanja je bil do 23 mesecev po induksijskem zdravljenju). Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so takojšen upad števila celic B v periferni krvi opazili po dveh infuzijah 1000 mg zdravila MabThera v presledku 14 dni. Število perifernih celic B se je začelo povečevati od 24. tedna in znake ponovne populacije so opazili pri večini bolnikov do 40. tedna ne glede na to, ali so zdravilo MabThera prejeli kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z metotreksatom. Pri majhnem deležu bolnikov je bil upad števila perifernih celic B dolgotrajen, trajal je 2 leti ali več po zadnjem odmerku zdravila MabThera. Pri bolnikih z GPA in MPA se je število perifernih celic B zmanjšalo na < 10 celic/ μ l po dveh infundiranjih 375 mg/m² rituksimaba (po enem na teden) in je na tej ravni ostalo do 6 mesecev. Pri večini bolnikov (81 %) se je število celic B ponovno povečalo na > 10 celic/ μ l do 12. meseca, do 18. meseca pa še pri večjem, 87-% deležu bolnikov.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična učinkovitost in varnost pri ne-Hodgkinovem limfomu in kronični limfocitni levkemiji

Folikularni limfom

Samostojno zdravljenje

Začetno zdravljenje, 4 odmerki, enkrat na teden

V ključnem preskušanju je 166 bolnikov, pri katerih se je nizko maligni ne-Hodgkinov limfom ali folikularni B-celični ne-Hodgkinov limfom ponovil ali pa so bili bolniki neodzivni na kemoterapijo, 4 tedne prejelo po 375 mg/m² zdravila MabThera v obliki intravenske infuzije enkrat na teden. Celokupen odgovor (ORR - overall response rate) v populaciji z namenom zdraviti (ITT - intent-to-treat) je bil 48 % (95-% interval zaupanja 41–56 %), od tega popoln odgovor (CR - complete

response) pri 6 %, delni odgovor (PR - partial response) pa pri 42 %. Mediana časa do napredovanja bolezni (TTP - time to progression) je pri odzivnih bolnikih znašala 13,0 meseca. V analizi podskupin je bil celokupen odgovor boljši pri bolnikih s histološkimi podtipi IWF B, C in D (58 %) v primerjavi s podtipom IWF A (12 %); boljši pri bolnikih, katerih največje lezije so bile v največjem premeru manjše od 5 centimetrov (53 %) kot pri bolnikih, katerih lezije so bile v največjem premeru večje kot 7 centimetrov (38 %). Celokupen odgovor pri bolnikih, pri katerih je prišlo do ponovitve bolezni, je bil boljši pri bolnikih, občutljivih za kemoterapijo (50 %), kot pa pri bolnikih, neodzivnih na kemoterapijo (opredeljeno kot trajanje odgovora < 3 mesece) (22 %). Celokupen odgovor pri bolnikih s predhodno avtologno presaditvijo kostnega mozga je znašal 78 % v primerjavi s 43 % pri bolnikih brez avtologne presaditve kostnega mozga. Na odgovor na zdravilo MabThera naslednji dejavniki niso imeli statistično značilnega vpliva (Fisherjev natančni test): starost, spol, gradus limfoma, začetna diagnoza, prisotnost ali odsotnost obsežne bolezni, normalna ali visoka koncentracija LDH ali ektranodalna bolezen. Statistično značilno korelacijo so opazili med deležem odgovorov in infiltracijo kostnega mozga. Na zdravljenje se je odzvalo 40 % bolnikov z infiltracijo kostnega mozga v primerjavi z 59 % bolnikov brez infiltracije kostnega mozga ($p = 0,0186$). Te ugotovitve niso podprli s stopenjsko logistično regresijsko analizo, s katero so ugotovili naslednje prognostične dejavnike: histološki tip, izraženost bcl-2 na začetku zdravljenja, neodzivnost na zadnjo kemoterapijo in obsežna bolezen.

Začetno zdravljenje, 8 odmerkov, enkrat na teden

V multicentričnem preskušanju brez primerjalne skupine je 37 bolnikov, pri katerih se je nizko maligni ne-Hodgkinov limfom ali folikularni B-celični ne-Hodgkinov limfom ponovil ali pa so bili bolniki neodzivni na kemoterapijo, prejelo osem odmerkov po 375 mg/m² zdravila MabThera v obliki intravenske infuzije enkrat na teden. Celokupen odgovor je znašal 57 % (95-% interval zaupanja 41 %–73 %; popoln odgovor 14 %, delni odgovor 43 %), mediana časa do napredovanja bolezni je bila pri odzivnih bolnikih 19,4 meseca (razpon 5,3 do 38,9 meseca).

Začetno zdravljenje, obsežna bolezen, 4 odmerki, enkrat na teden

Združeni podatki treh preskušanj navajajo, da je 39 bolnikov, pri katerih se je nizko maligni ali folikularni B-celični ne-Hodgkinov limfom ponovil ali pa so bili bolniki neodzivni na kemoterapijo in so imeli obsežno bolezen (ena lezija ≥ 10 cm v premeru), prejelo 4 odmerke po 375 mg/m² zdravila MabThera v obliki intravenske infuzije enkrat na teden. Celokupen odgovor je znašal 36 % (95-% interval zaupanja 21–51 %; popoln odgovor 3 %, delni odgovor 33 %); mediana časa do napredovanja bolezni je za odzivne bolnike znašala 9,6 meseca (razpon 4,5 do 26,8 meseca).

Ponovno zdravljenje, 4 odmerki, enkrat na teden

V multicentričnem preskušanju brez primerjalne skupine je 58 bolnikov, pri katerih se je nizko maligni ali folikularni B-celični ne-Hodgkinov limfom ponovil ali pa so bili bolniki neodzivni na kemoterapijo ter so dosegli objektivni klinični odgovor na predhodno zdravljenje z zdravilom MabThera, ponovno prejelo 4 odmerke po 375 mg/m² zdravila MabThera v obliki intravenske infuzije enkrat na teden. Trije od teh bolnikov so bili dvakrat zdravljeni z zdravilom MabThera pred vključitvijo, tako so v študiji prejeli tretje zdravljenje z zdravilom MabThera. Dva bolnika sta bila v študiji dvakrat ponovno zdravljeni. Za 60 ponovnih zdravljenj je bil celokupen odgovor na zdravljenje 38 % (95-% interval zaupanja 26–51 %; 10 % popoln odgovor, 28 % delni odgovor). Mediana časa do napredovanja bolezni je za odzivne bolnike znašala 17,8 meseca (razpon 5,4–26,6). To je lepo primerljivo s časom do napredovanja bolezni, ki je bil dosežen po predhodnem zdravljenju z zdravilom MabThera (12,4 meseca).

Začetno zdravljenje v kombinaciji s kemoterapijo

V odprtem randomiziranem preskušanju so skupaj 332 predhodno še nezdravljenih bolnikov s folikularnimi limfomi randomizirali na prejemanje kemoterapije CVP (750 mg/m² ciklofosfamida, 1,4 mg/m² vinkristina do največ 2 mg 1. dan in 40 mg/m²/dan prednizolona od 1. do 5. dneva) na 3 tedne 8 ciklov, ali na 375 mg/m² zdravila MabThera v kombinaciji s CVP (R-CVP). Zdravilo MabThera je bilo uporabljeno prvi dan vsakega cikla zdravljenja. Skupno so zdravili in glede učinkovitosti analizirali 321 bolnikov (162 R-CVP, 159 CVP). Mediana spremljanja bolnikov je bila 53 mesecev. Skupina R-CVP je imela glede primarnega opazovanega dogodka (časa do neuspeha

zdravljenja) značilno prednost pred skupino CVP (27 mesecev v primerjavi s 6,6 meseca, $p < 0,0001$, log-rang test). Delež bolnikov z odgovorom na zdravljenje (CR, CRu – nepotrjeni popolni odgovor (complete response/unconfirmed), PR) je bil značilno večji ($p < 0,0001$, test hi-kvadrat) v skupini R-CVP (80,9 %) kot v skupini CVP (57,2 %). Zdravljenje z R-CVP je značilno podaljšalo čas do napredovanja bolezni ali smrti v primerjavi s CVP (33,6 meseca v primerjavi s 14,7 meseca, $p < 0,0001$, log-rang test). Mediano trajanje odgovora je bilo 37,7 meseca v skupini z R-CVP in 13,5 meseca v skupini s CVP ($p < 0,0001$, log-rang test).

Razlika med terapevtskima skupinama glede celokupnega preživetja je pokazala značilno klinično razliko ($p = 0,029$, log-rang test s stratifikacijo po centru): po 53 mesecih je bil delež preživetja v skupini z R-CVP 80,9 % in v skupini s CVP 71,1 %.

Rezultati treh drugih randomiziranih preskušanj z uporabo zdravila MabThera v kombinaciji z drugimi shemami kemoterapije (CHOP, MCP, CHVP/interferon alfa), in ne CVP, so prav tako pokazali značilna izboljšanja deležev odgovora, od časa odvisnih parametrov in celokupnega preživetja. Ključni rezultati vseh štirih preskušanj so povzeti v preglednici 8.

Preglednica 8. Povzetek ključnih rezultatov štirih randomiziranih preskušanj faze III, ki so ocenjevala korist zdravila MabThera v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri folikularnih limfomih

Preskušanje	Zdravljenje (n)	Mediana spremljanja (meseči)	ORR (%)	CR (%)	Mediane TTF/PFS/EFS (meseči)	OS (%)
M39021	CVP: 159 R-CVP: 162	53	57 81	10 41	mediana TTP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 mesecev 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP: 205 R-CHOP: 223	18	90 96	17 20	mediana TTF: 2,6 leta ni doseženo $p < 0,001$	18 mesecev 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP: 96 R-MCP: 105	47	75 92	25 50	mediana PFS: 28,8 ni doseženo $p < 0,0001$	48 mesecev 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP-IFN: 183 R-CHVP-IFN: 175	42	85 94	49 76	mediana EFS: 36 ni doseženo $p < 0,0001$	42 mesecev 84 91 $p = 0,029$

EFS: preživetje brez dogodka (Event Free Survival)

TTP: čas do napredovanja bolezni ali smrti (Time to progression or death)

PFS: preživetje brez napredovanja bolezni (Progression-Free Survival)

TTF: čas do neuspeha zdravljenja (Time to Treatment Failure)

Deleži OS (celokupnega preživetja – Overall survival): deleži preživetja ob času analiz

ORR: celokupni odgovor (Overall Response Rate)

CR: popolni odgovor (Complete Response)

Vzdrževalno zdravljenje

Predhodno nezdravljeni folikularni limfomi

V prospektivnem, odprtem, mednarodnem, multicentričnem preskušanju faze III je 1193 bolnikov s predhodno nezdravljenimi folikularnimi limfomi prejelo indukcijsko zdravljenje z R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) ali R-FCM (n = 44) po presoji raziskovalca. Na indukcijsko zdravljenje se je odzvalo

1078 bolnikov, od teh jih je bilo 1018 randomiziranih v vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera (n = 505) ali v opazovanje (n = 513). Terapevtski skupini sta bili ob začetku zdravljenja dobro uravnoteženi glede na osnovne lastnosti in stanje bolezni. V okviru vzdrževalnega zdravljenja so bolniki prejeli eno infuzijo zdravila MabThera v odmerku 375 mg/m² telesne površine vsaka 2 meseca do napredovanja bolezni ali največ dve leti.

Ob mediani časa opazovanja 25 mesecev od randomizacije so izvedli vnaprej določeno primarno analizo; vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera pri bolnikih s predhodno nezdravljenimi folikularnimi limfomi je klinično pomembno in statistično značilno izboljšalo primarni opazovani dogodek – preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression free survival), kot ga je določil raziskovalec – v primerjavi z opazovano skupino (preglednica 9).

Pomembna korist vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom MabThera se je pokazala tudi pri sekundarnih opazovanih dogodkih – preživetju brez dogodkov (EFS - event-free survival), času do naslednjega zdravljenja limfoma (TNLT - time to next anti-lymphoma treatment), času do naslednje kemoterapije (TNCP - time to next chemotherapy) in celokupnem odgovoru (ORR - overall response rate) v primarni analizi (preglednica 9).

Podatki iz podaljšanega spremljanja bolnikov v študiji (mediana spremljanja 9 let) so potrdili dolgoročno korist vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom MabThera glede na PFS, EFS, TNLT in TNCT (preglednica 9).

Preglednica 9. Pregled učinkovitosti vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom MabThera v primerjavi z opazovanjem v času primarne analize, določene s protokolom, in po mediani spremljanja 9 let (končna analiza)

	Primarna analiza (mediana spremljanja: 25 mesecev)		Končna analiza (mediana spremljanja: 9,0 let)	
	Opazovanje n = 513	MabThera n = 505	Opazovanje n = 513	MabThera n = 505
Primarna učinkovitost Preživetje brez napredovanja bolezni (mediana) vrednost p v testu log-rang razmerje ogroženosti (95-% IZ) zmanjšanje tveganja	NR 0,50 (0,39; 0,64) 50 %	NR < 0,0001 (0,39; 0,64) 50 %	4,06 let 0,61 (0,52; 0,73) 39 %	10,49 let < 0,0001 (0,52; 0,73) 39 %
Sekundarna učinkovitost Celokupno preživetje (mediana) vrednost p v testu log-rang razmerje ogroženosti (95-% IZ) zmanjšanje tveganja	NR 0,89 (0,45; 1,74) 11 %	NR 0,7246 (0,45; 1,74) 11 %	NR 1,04 (0,77; 1,40) -6 %	NR 0,7948 (0,77; 1,40) -6 %
Preživetje brez dogodka (mediana) vrednost p v testu log-rang razmerje ogroženosti (95-% IZ) zmanjšanje tveganja	38 mesecev 0,54 (0,43; 0,69) 46 %	NR < 0,0001 (0,43; 0,69) 46 %	4,04 let 0,64 (0,54; 0,76) 36 %	9,25 let < 0,0001 (0,54; 0,76) 36 %
TNLT (mediana) vrednost p v testu log-rang razmerje ogroženosti (95-% IZ) zmanjšanje tveganja	NR 0,61 (0,46; 0,80) 39 %	NR 0,0003 (0,46; 0,80) 39 %	6,11 let 0,66 (0,55; 0,78) 34 %	NR < 0,0001 (0,55; 0,78) 34 %
TNCT (mediana) vrednost p v testu log-rang razmerje ogroženosti (95-% IZ) zmanjšanje tveganja	NR 0,60 (0,44; 0,82) 40 %	NR 0,0011 (0,44; 0,82) 40 %	9,32 let 0,71 (0,59; 0,86) 39 %	NR 0,0004 (0,59; 0,86) 39 %
Delež celokupnega odgovora* vrednost p v testu hi-kvadrat razmerje obetov (95-% IZ)	55 % 2,33 (1,73; 3,15)	74 % < 0,0001 (1,73; 3,15)	61 % 2,43 (1,84; 3,22)	79 % < 0,0001 (1,84; 3,22)
Delež popolnega odgovora (CR/CRu)* vrednost p v testu hi-kvadrat razmerje obetov (95-% IZ)	48 % 2,21 (1,65; 2,94)	67 % < 0,0001 (1,65; 2,94)	53 % 2,34 (1,80; 3,03)	72 % < 0,0001 (1,80; 3,03)

* ob koncu vzdrževalnega zdravljenja/spremljanja; rezultati končne analize temeljijo na mediani spremljanja 73 mesecev.
NR: ni doseženo ob času kliničnega zaključka zbiranja podatkov (*not reached*), TNCT: čas do naslednje kemoterapije;
TNLT: čas do naslednjega zdravljenja limfoma.

Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera je pokazalo konsistentno korist pri vseh preiskovanih, vnaprej opredeljenih podskupinah glede na spol (moški, ženski), starost (< 60 let, ≥ 60 let), oceno po indeksu FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) (≤ 1, 2 ali ≥ 3), indukcijsko zdravljenje (R-CHOP, R-CVP ali R-FCM) in ne glede na odgovor na indukcijsko zdravljenje (CR/CRu ali PR). Eksplorativne analize koristi vzdrževalnega zdravljenja so pokazale manj izrazit učinek pri starejših bolnikih (> 70 let), vendar je bil vzorec majhen.

Ponovitev folikularnih limfomov ali neodzivna bolezen

V prospektivnem, odprtem, mednarodnem, multicentričnem preskušanju faze III je bilo 465 bolnikov, pri katerih so se folikularni limfomi ponovili ali se niso odzvali na zdravljenje, randomiziranih v prvi del indukcijskega zdravljenja s CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon, n = 231) ali zdravljenje z zdravilom MabThera in CHOP (R-CHOP, n = 234). Terapevtski skupini sta bili ob začetku zdravljenja dobro uravnoteženi glede na osnovne lastnosti in stanje bolezni. Skupno je bilo

334 bolnikov, ki so po indukcijskem zdravljenju dosegli popolni ali delni odgovor, randomiziranih v drugi del zdravljenja, v katerem so prejeli vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera (n = 167), ali v opazovano skupino (n = 167). V okviru vzdrževalnega zdravljenja so bolniki prejeli eno infuzijo zdravila MabThera v odmerku 375 mg/m² telesne površine vsake 3 mesece do napredovanja bolezni ali največ 2 leti.

Končna analiza učinkovitosti je vključevala vse bolnike, ki so bili randomizirani v oba dela študije. Pri bolnikih, pri katerih so se folikularni limfomi ponovili ali se bolniki niso odzvali na zdravljenje, in ki so bili v indukcijskem delu zdravljenja randomizirani v skupino R-CHOP, se je po mediani 31-mesečnega opazovanja izid zdravljenja pomembno izboljšal v primerjavi s skupino CHOP (glejte preglednico 10).

Preglednica 10. Indukcijsko zdravljenje: pregled rezultatov učinkovitosti CHOP v primerjavi z R-CHOP (mediana časa opazovanja 31 mesecev)

	CHOP	R-CHOP	Vrednost p	Zmanjšanje tveganja ¹⁾
Primarna učinkovitost				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	NA
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	NA
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	NA

¹⁾ Ocene so izračunane z razmerjem ogroženosti

²⁾ Zadnji odgovor na zdravljenje, ki ga je določil raziskovalec. "Primarni" statistični test za "odgovor" je bil test trenda CR v primerjavi s PR v primerjavi z neodzivnimi (p < 0,0001).

Okrajšave: NA: ni na voljo; ORR: celokupni odgovor (*overall response rate*); CR: popolni odgovor (*complete response*); PR: delni odgovor (*partial response*).

Za bolnike, randomizirane v vzdrževalni del preskušanja, je bil mediani čas opazovanja 28 mesecev od randomizacije na vzdrževanje. Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera je klinično pomembno in statistično značilno izboljšalo primarni cilj – preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression free survival) (čas od randomizacije v vzdrževalno zdravljenje do ponovitve bolezni, napredovanja bolezni ali smrti) v primerjavi z opazovano skupino (p < 0,0001, test log-rang). Mediana PFS je bila 42,2 meseca v skupini, ki je prejela vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera, in 14,3 meseca v opazovani skupini. Tveganje za napredovanje bolezni ali smrt je bilo zmanjšano za 61 % z vzdrževalnim zdravljenjem z zdravilom MabThera v primerjavi z opazovano skupino (Coxova regresijska analiza, 95-% interval zaupanja: 45–72 %). Delež bolnikov brez napredovanja bolezni, ocenjen po Kaplan-Meierju, je bil pri 12 mesecih 78 % v skupini, ki je prejela vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera, in 57 % v opazovani skupini. Analiza celokupnega preživetja je potrdila pomembno korist vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom MabThera v primerjavi z opazovano skupino (p = 0,0039, test log-rang). Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera je zmanjšalo tveganje za smrt za 56 % (95-% interval zaupanja: 22–75 %).

Preglednica 11. Vzdrževalno zdravljenje: pregled učinkovitosti zdravljenja z zdravilom MabThera v primerjavi z opazovanjem (mediana časa opazovanja 28 mesecev)

Parameter učinkovitosti	Kaplan-Meierjeva ocena mediane časa do dogodka (meseči)			Zmanjšanje tveganja
	Opazovanje (n = 167)	MabThera (n = 167)	Vrednost p v testu log- rang	
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Celokupno preživetje (OS)	NR	NR	0,0039	56 %
Čas do ponovnega protilimfomskega zdravljenja	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Preživetje brez bolezni ^a (DFS)	16,5	53,7	0,0003	67 %
Analiza podskupin				
Preživetje brez napredovanja bolezni (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 %
Celokupno preživetje (OS)				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR: ni doseženo; ^a: velja le za bolnike, ki so dosegli CR (popolni odgovor)

Korist vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom MabThera so potrdili v vseh analiziranih podskupinah, ne glede na indukcijsko shemo (CHOP ali R-CHOP) ali vrsto odgovora na indukcijsko zdravljenje (CR ali PR) (preglednica 11). Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera je pomembno podaljšalo mediano PFS pri bolnikih, odzivnih na indukcijsko zdravljenje s CHOP (mediana PFS 37,5 meseca v primerjavi z 11,6 meseca, $p < 0,0001$), kot tudi pri bolnikih, odzivnih na indukcijsko zdravljenje z R-CHOP (mediana PFS 51,9 meseca v primerjavi z 22,1 meseca, $p = 0,0071$). Čeprav so bile podskupine majhne, je vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera pomembno povečalo korist v smislu celokupnega preživetja za bolnike, odzivne na CHOP in R-CHOP. Za potrditev tega opažanja pa bi bilo treba bolnike spremljati dlje.

Difuzni velikocelični B ne-Hodgkinov limfom pri odraslih

V randomiziranem, odprtem preskušanju je 399 predhodno nezdravljenih starejših (starih od 60 do 80 let) bolnikov z difuznim velikoceličnim B limfomom prejelo osem ciklov standardne kemoterapije CHOP (750 mg/m² ciklofosfamida, 50 mg/m² doksorubicina, 1,4 mg/m² do največ 2 mg/m² vinkristina na prvi dan ter 40 mg/m² prednizolona na 1. do 5. dan) vsake 3 tedne 8 ciklov ali pa 375 mg/m² zdravila MabThera in sheme CHOP (R-CHOP). Zdravilo MabThera so prejeli prvi dan cikla zdravljenja.

Končna analiza učinkovitosti je vključevala vse randomizirane bolnike (197 CHOP, 202 R-CHOP), mediana trajanja sledenja bolnikov je bila približno 31 mesecev. Terapevtski skupini sta imeli ob začetku zdravljenja dobro uravnotežene značilnosti in stanje bolezni. Končna analiza je potrdila, da je bilo zdravljenje z R-CHOP povezano s klinično pomembnim in statistično značilnim podaljšanjem trajanja preživetja brez dogodkov (primarni parameter učinkovitosti; dogodki so bili smrt, ponovitev bolezni ali napredovanje limfoma, ali uvedba novega protilimfomskega zdravljenja) ($p = 0,0001$). Kaplan-Meierjeva ocena mediane trajanja preživetja brez dogodkov po Kaplan-Meierju je bila

35 mesecev v skupini R-CHOP v primerjavi s 13 meseci v skupini CHOP; to pomeni zmanjšanje tveganja za dogodke za 41 %. Pri 24 mesecih je bila ocena celokupnega preživetja v skupini R-CHOP 68,2 %, v skupini CHOP pa 57,4 %. Nadaljnja analiza trajanja celokupnega preživetja, ki so jo izvedli po mediani časa sledenja 60 mesecev, je potrdila prednost zdravljenja z R-CHOP pred CHOP ($p = 0,0071$), kar pomeni zmanjšanje tveganja za dogodke za 32 %.

Z analizo vseh sekundarnih parametrov (deleža odgovorov, preživetja brez napredovanja bolezni, preživetja brez bolezni, trajanja odgovora) so preverjali učinke zdravljenja z R-CHOP v primerjavi z zdravljenjem s shemo CHOP. Po 8 ciklih zdravljenja je bil popolni odgovor v skupini R-CHOP 76,2 %, v skupini CHOP pa 62,4 % ($p = 0,0028$). Tveganje za napredovanje bolezni je bilo manjše za 46 %, tveganje za ponovitev bolezni pa za 51 %. V vseh podskupinah bolnikov (spol, starost, starosti prilagojen mednarodni prognostični indeks, stadij po klasifikaciji Ann Arbor, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), koncentracija mikroglobulina β_2 , koncentracija LDH, koncentracija albumina, B simptomi, obsežna bolezen, ekstrapnodalne lokalizacije, infiltracija kostnega mozga) je bilo razmerje tveganj za preživetje brez dogodkov za R-CHOP v primerjavi s CHOP manjše kot 0,83, za skupno preživetje pa manjše kot 0,95. Zdravljenje z R-CHOP je bilo glede na starost prilagojen mednarodni prognostični indeks ugodno za bolnike z majhnim in velikim tveganjem.

Klinični laboratorijski rezultati

Pri 67 bolnikih, pri katerih so analizirali prisotnost humanih protimišjih protiteles (HAMA - human anti-mouse antibody), teh niso opazili. Od 356 bolnikov, pri katerih so ocenjevali prisotnost protiteles proti zdravilu (ADA - anti-drug antibody), so bili pozitivni 4 bolniki (1,1 %).

Kronična limfocitna levkemija

V dveh odprtih, randomiziranih preskušanjih so skupno 817 bolnikov s KLL, ki prej niso bili zdravljeni, ter 552 bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, randomizirali v skupino, ki je prejela kemoterapijo FC (fludarabin 25 mg/m², ciklofosfamid 250 mg/m², 1. do 3. dan) vsake 4 tedne, 6 ciklov, ali zdravilo MabThera v kombinaciji s kemoterapijo FC (R-FC). Zdravilo MabThera so v prvem ciklu zdravljenja dajali v odmerku 375 mg/m² en dan pred kemoterapijo in v odmerku 500 mg/m² 1. dan vsakega naslednjega cikla zdravljenja. Iz študije pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, so bili izključeni tisti, ki so bili predhodno zdravljeni z monoklonskimi protitelesi ali ki se niso odzvali na zdravljenje (ki niso dosegli delne remisije za vsaj 6 mesecev) s fludarabinom ali katerim drugim nukleozidnim analogom. V analizo učinkovitosti je bilo vključenih skupno 810 bolnikov (403 R-FC, 407 FC) iz študije pri bolnikih v prvi liniji zdravljenja (preglednici 12a ter 12b) ter 552 bolnikov (276 R-FC, 276 FC) iz študije pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje (preglednica 13).

V študiji pri bolnikih v prvi liniji zdravljenja po mediani opazovanja 48,1 meseca je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni 55 mesecev v skupini R-FC in 33 mesecev v skupini FC ($p < 0,0001$, test log-rang). Analiza celokupnega preživetja je pokazala signifikantno korist zdravljenja R-FC glede na samo kemoterapijo FC ($p = 0,0319$, test log-rang) (preglednica 12a). Korist v smislu preživetja brez napredovanja bolezni so konsistentno opažali pri večini podskupin, ki so jih analizirali glede na tveganje bolezni pred vključitvijo (npr. stopnjo po Binetu A-C) (preglednica 12b).

Preglednica 12a. Zdravljenje kronične limfocitne levkemije v prvi liniji.
Pregled rezultatov o učinkovitosti za zdravlilo MabThera v kombinaciji s kemoterapijo FC v primerjavi s samo kemoterapijo FC - mediana opazovanja 48,1 meseca

Parameter učinkovitosti	Kaplan-Meierjeva ocena mediane časa do dogodka (meseci)			Zmanjšanje tveganja
	FC (n = 409)	R-FC (n = 408)	log-rang p vrednost	
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
celokupno preživetje	NR	NR	0,0319	27 %
preživetje brez dogodka	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
odgovor (CR, nPR ali PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
CR	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
trajanje odgovora*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
preživetje brez bolezni**	48,9	60,3	0,0520	31 %
čas do novega zdravljenja	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Delež odgovorov in popolnih odgovorov so analizirali s testom hi-kvadrat. NR: nedoseženo; n.a. neaplikabilno

* aplikabilno samo za bolnike, ki so dosegli CR, nPR (nodularni delni odgovor), PR

** aplikabilno samo za bolnike, ki so dosegli CR

Preglednica 12b. Zdravljenje kronične limfocitne levkemije v prvi liniji.
Razmerja ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni glede na stopnjo po Binetu (ITT) - mediana opazovanja 48,1 meseca

Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	Število bolnikov		Razmerje ogroženosti (95-% CI)	p-vrednost (test Wald, ni prilagojen)
	FC	R-FC		
stopnja po Binetu A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
stopnja po Binetu B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
stopnja po Binetu C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: interval zaupanja (*Confidence Interval*)

V študiji pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni (primarna končna točka) 30,6 meseca v skupini R-FC in 20,6 meseca v skupini FC ($p = 0,0002$, test log-rang). Korist v smislu preživetja brez napredovanja bolezni so opazali pri skoraj vseh podskupinah, ki so jih analizirali glede na tveganje bolezni pred vključitvijo. Poročali so o rahlem, vendar ne pomembnem izboljšanju celokupnega preživetja v skupini R-FC v primerjavi s skupino FC.

Preglednica 13. Zdravljenje kronične limfocitne levkemije pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje - pregled rezultatov o učinkovitosti za zdravilo MabThera v kombinaciji s kemoterapijo FC v primerjavi s samo kemoterapijo FC (mediana opazovanja 25,3 meseca)

Parameter učinkovitosti	Kaplan-Meierjeva ocena mediane časa do dogodka (meseci)			Zmanjšanje tveganja
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	log-rang p vrednost	
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
celokupno preživetje	51,9	NR	0,2874	17 %
preživetje brez dogodka	19,3	28,7	0,0002	36 %
odgovor (CR, nPR, ali PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
CR	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
trajanje odgovora*	27,6	39,6	0,0252	31 %
preživetje brez bolezni**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
čas do novega zdravljenja KLL	34,2	NR	0,0024	35 %

Delež odgovorov in popolnih odgovorov so analizirali s testom hi-kvadrat.

*: aplikabilno samo za bolnike, ki so dosegli CR, nPR (nodularni delni odgovor), PR; NR: nedoseženo; n.a. neaplikabilno

**: aplikabilno samo za bolnike, ki so dosegli CR

Rezultati iz drugih podpornih študij z uporabo zdravila MabThera v kombinaciji z drugimi kemoterapijami (vključno s CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustinom in kladribinom) za zdravljenje bolnikov s KLL, ki predhodno še niso bili zdravljeni in/ali pri katerih se je bolezen ponovila oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali, so prav tako pokazali visok delež celokupnih odgovorov s koristjo v smislu preživetja brez napredovanja bolezni, vendar z rahlo večjo toksičnostjo (predvsem mielotoksičnostjo). Te študije podpirajo uporabo zdravila MabThera s katerokoli kemoterapijo. Podatki, pridobljeni pri približno 180 bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z zdravilom MabThera, dokazujejo klinično korist (vključno s CR) in podpirajo ponovno zdravljenje z zdravilom MabThera.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih s predhodno nezdravljenim napredujočim stadijem CD20-pozitivnega DLBCL/BL/BAL/BLL so izvedli multicentrično, odprto randomizirano študijo kemoterapije *Lymphome Malin B* (LMB) (kortikosteroidi, vinkristin, ciklofosfamid, visokoodmerni metotreksat, citarabin, doksorubicin, etopozid in tritirno [metotreksat/citarabin/kortikosteroid] intratekalno zdravljenje) same ali v kombinaciji z zdravilom MabThera. Napredujoči stadij je bil opredeljen kot stadij III z zvišano ravno LDH ("B-visoki"), [LDH > dvakrat nad zgornjo mejo normalne vrednosti za odrasle v ustanovi (> n x 2)] ali kateri koli stadij IV ali BAL. Bolnike so randomizirali bodisi na kemoterapijo LMB bodisi na šest intravenskih infuzij zdravila MabThera v odmerku 375 mg/m² telesne površine v kombinaciji s kemoterapijo LMB (dve v vsakem od obeh indukcijskih ciklov in eno v vsakem od obeh konsolidacijskih ciklov) po shemi LMB. V analize učinkovitosti je bilo skupno vključenih 328 randomiziranih bolnikov, od katerih je en bolnik, mlajši od 3 let, prejemal zdravilo MabThera v kombinaciji s kemoterapijo LMB.

Obe terapevtski skupini – LMB (kemoterapija LMB) in R-LMB (kemoterapija LMB in zdravilo MabThera) – sta bili dobro uravnoteženi glede na izhodiščne značilnosti. Mediana starost bolnikov v skupini z LMB je bila 7 let in v skupini R-LMB 8 let. Približno polovica bolnikov je bila v skupini B (50,6 % v skupini LMB in 49,4 % v skupini R-LMB), v skupini C1 je bilo v obeh skupinah 39,6 % bolnikov, v skupini C3 pa je bilo 9,8 % bolnikov v skupini LMB in 11,0 % bolnikov v skupini

R-LMB. Glede na opredelitev stadija po Murphyju je imela večina bolnikov ali stadij III BL (45,7 % v skupini LMB in 43,3 % v skupini R-LMB) ali BAL, negativno v OŽ (21,3 % v skupini z LMB in 24,4 % v skupini R-LMB). Pri manj kot polovici bolnikov (45,1 % v obeh skupinah) je bil zajet kostni mozeg in večina bolnikov (72,6 % v skupini LMB in 73,2 % v skupini R-LMB) ni imela zajetega osrednjega živčevja. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo preživetje brez dogodka (EFS - event-free survival), pri čemer je bil dogodek opredeljen kot pojav napredujoče bolezni, recidiva, drugega malignoma, smrti zaradi kakršnega koli vzroka ali neodzivnosti, dokazane z odkritjem viabilnih celic v ostanku po drugem ciklu CYVE, kar od tega se je zgodilo najprej. Sekundarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila celokupno preživetje (OS) in popoln odgovor (CR).

Vnaprej določena vmesna analiza, opravljena po mediano približno 1 letu spremljanja, je pokazala klinično pomembno izboljšanje primarnega opazovanega dogodka EFS z 1-letni ocenjenim deležem 94,2 % (95-% IZ 88,5-97,2 %) v skupini R-LMB in 81,5 (95-% IZ 73,0-87,8 %) v skupini LMB ter s prilagojenim Coxovim razmerjem obetov 0,33 (95-% IZ 0,14-0,79). Po priporočilu neodvisnega odbora za nadzor podatkov (IDMC - independent data monitoring committee), izdanega na podlagi tega rezultata, je bila randomizacija ustavljena in bolniki, ki so prejeli shemo LMB, so lahko začeli prejemati zdravilo MabThera.

Primarne analize učinkovitosti so izvedli pri 328 randomiziranih bolnikih; mediani čas spremljanja je bil 3,1 leta. Rezultati so prikazani v preglednici 14.

Preglednica 14. Pregled primarnih rezultatov učinkovitosti (populacija z namenom zdraviti (ITT))

Analiza	LMB (n = 164)	R-LMB (n = 164)
EFS	28 dogodkov	10 dogodkov
	Vrednost p pri enostranskem log-rang testu: 0,0006	
	Prilagojeno Coxovo razmerje ogroženosti 0,32 (90-% IZ: 0,17; 0,58)	
3-letna deleža EFS	82,3 % (95-% IZ: 75,7 %, 87,5 %)	93,9 % (95-% IZ: 89,1 %, 96,7 %)
Celokupno preživetje	20 smrti	8 smrti
	Vrednost p pri enostranskem log-rang testu: 0,0061	
	Prilagojeno razmerje ogroženosti na podlagi Coxovega modela 0,36 (95 % IZ: 0,16; 0,81)	
3-letno celokupno preživetje	87,3 % (95-% IZ: 81,2 %, 91,6 %)	95,1 % (95-% IZ: 90,5 %, 97,5 %)
Deleža popolnih odgovorov (CR)	93,6 % (95-% IZ: 88,2 %, 97,0 %)	94,0 % (95-% IZ: 88,8 %, 97,2 %)

Primarna analiza učinkovitosti je pokazala, da je dodatek zdravila MabThera kemoterapiji LMB v primerjavi s samo kemoterapijo LMB koristil glede EFS: razmerje ogroženosti za EFS na podlagi Coxove regresijske analize s prilagoditvijo za nacionalno skupino, histologijo in terapevtsko skupino je bilo 0,32 (90-% IZ: 0,17-0,58). Med obema zdravljenima skupinama ni bilo večjih razlik v številu bolnikov, ki so dosegli popoln odgovor; korist dodatka zdravila MabThera kemoterapiji LMB pa se je pokazala pri sekundarnem opazovanem dogodku celokupnega preživetja: razmerje ogroženosti za celokupno preživetje je bilo 0,36 (95-% IZ 0,16-0,81).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom MabThera za vse podskupine pediatrične populacije s folikularnim limfomom in kronično limfocitno levkemijo ter pediatrične populacije s CD20-pozitivnim difuznim velikoceličnim limfomom B v obdobju od rojstva do starosti < 6 mesecev (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Klinična učinkovitost in varnost pri revmatoidnem artritisu

Učinkovitost in varnost zdravila MabThera v lajšanju simptomov in znakov revmatoidnega artritisa pri bolnikih, ki niso zadostno odgovorili na zdravljenje z zaviralci TNF, sta bili dokazani v ključnem randomiziranem, kontroliranem, dvojno slepem, multicentričnem preskušanju (preskušanje 1).

Preskušanje 1 je ocenilo 517 bolnikov, ki so nezadovoljivo odgovorili na eno ali več zdravljenj z zaviralci TNF ali jih niso prenašali. Vključeni bolniki so imeli aktiven revmatoidni artritis, diagnosticiran po merilih Ameriškega revmatološkega združenja (ACR - American College of Rheumatology). Zdravilo MabThera so bolniki prejeli v dveh intravenskih infuzijah v razmiku 15 dni. Bolniki so prejeli dve intravenski infuziji po 1000 mg zdravila MabThera ali placebo v kombinaciji z metotreksatom. Vsi bolniki so sočasno peroralno prejeli 60 mg prednizona od 2. do 7. dne in 30 mg od 8. do 14. dne po prvi infuziji. Primarni cilj študije je bil ugotoviti delež bolnikov, ki so po 24 tednih dosegli odziv ACR20. Bolnike so od 24. tedna spremljali za dolgoročne cilje študije in naredili tudi radiološko oceno po 56 tednih ter 104 tednih. Med tem časom je 81 % bolnikov, ki so prvotno dobivali placebo, v sklopu odprte, podaljšane faze študije prejelo zdravilo MabThera med 24. in 56. tednom.

V preskušanjih z zdravilom MabThera pri bolnikih z zgodnjim artritisom (bolniki, ki se še niso zdravili z metotreksatom in bolniki z nezadostnim odzivom na metotreksat, ki se še niso zdravili z zaviralci TNF-alfa) so bili primarni cilji doseženi. Zdravilo MabThera ni indicirano za uporabo pri teh bolnikih zaradi nezadostnih podatkov o varnosti dolgoročnega zdravljenja z zdravilom MabThera, še posebej v zvezi s tveganjem za razvoj malignih bolezni ter PML.

Vpliv na aktivnost bolezni

Zdravilo MabThera v kombinaciji z metotreksatom je značilno povečalo delež bolnikov, ki so dosegli najmanj 20-% izboljšanje glede na ACR oceno v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili samo z metotreksatom (preglednica 15). V vseh razvojnih študijah je bila korist zdravljenja pri bolnikih podobna, ne glede na starost, spol, telesno površino, raso, število predhodnih zdravljenj ali stanje bolezni.

Klinično in statistično značilno izboljšanje je bilo opaženo tudi v vseh posameznih komponentah odziva ACR (število bolečih in oteklih sklepov, bolnikova in zdravnikova splošna ocena, ocena glede na indeks nezmožnosti (HAQ), ocena bolečine in C-reaktivnega proteina (CRP) (mg/dl).

Preglednica 15. Klinični odzivi ob času primarnega cilja preskušanja 1 (populacija, ki so jo nameravali zdraviti)

	Izid†	Placebo + metotreksat	Zdravilo MabThera + metotreksat (2 x 1000 mg)
Preskušanje 1		n = 201	n = 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	Odziv po EULAR (dober/zmeren)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	Povprečna sprememba v DAS	- 0,34	- 1,83***

† Odziv po 24 tednih (študija 1 in 2)

Značilna razlika v primerjavi s kombinacijo placebo + metotreksat ob času primarnega cilja preskušanja: ***p ≤ 0,0001

V vseh študijah je bilo pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom MabThera in metotreksatom, zmanjšanje aktivnosti bolezni (DAS28 - Disease Activity Score) pomembno večje kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z metotreksatom (preglednica 15). Podobno je v vseh študijah dober do zmeren odziv po klasifikaciji Evropske lige za boj proti revmatizmu (EULAR - European League Against Rheumatism) doseglo pomembno več bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom MabThera in metotreksatom, kakor bolnikov, ki so se zdravili samo z metotreksatom (preglednica 15).

Radiološka ocena

Strukturno okvaro sklepov so ocenili radiološko in jo izrazili kot spremembo ocene po prirejeni Sharpovi lestvici (mTSS - modified Total Sharp Score) in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje.

V preskušanju 1 je bilo pri bolnikih, ki so nezadovoljivo odgovorili na eno ali več zdravljenj z zaviralci TNF ali jih niso prenašali, in ki so prejeli zdravilo MabThera in metotreksat, po 56 tednih na posnetkih značilno manj znakov napredovanja kot pri tistih, ki so prvotno dobivali samo metotreksat. Od bolnikov, ki so prvotno dobivali samo metotreksat, jih je 81 % dobilo zdravilo MabThera kot rešilno zdravilo (rescue) med 16. in 24. tednom ali v okviru nadaljevalne študije pred 56. tednom. Prav tako pri večjem deležu bolnikov, ki so prvotno prejeli zdravilo MabThera in metotreksat, ni prišlo do napredovanja erozij v 56 tednih (preglednica 16).

Preglednica 16. Radiološki izidi po 1 letu v študiji 1 (modificirana populacija z namenom zdravljenja)

	Placebo + metotreksat	Zdravilo MabThera + metotreksat 2 × 1000 mg
Preskušanje 1	(n = 184)	(n = 273)
Povprečna sprememba od izhodišča:		
Ocena po prirejeni Sharpovi lestvici	2,30	1,01*
Ocena erozij	1,32	0,60*
Ocena zožitve sklepne špranje	0,98	0,41**
Delež bolnikov brez radioloških sprememb	46 %	53 %, NS
Delež bolnikov brez erozivnih sprememb	52 %	60 %, NS

150 bolnikov, ki so v preskušanju 1 sprva prejeli placebo + metotreksat, je do enega leta prejelo vsaj en cikel rituksimaba + metotreksata

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. Kratica: NS, ni značilno (*Not Significant*).

Dolgoročno so opazili tudi zavrtje hitrosti napredovanja okvar sklepov. Radiološka analiza v preskušanju 1 je po 2 letih pokazala značilno manjše napredovanje strukturnih okvar sklepov pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MabThera v kombinaciji z metotreksatom, kot pri tistih, ki so prejeli samo metotreksat; prav tako je pokazala značilno večji delež bolnikov brez napredovanja okvar sklepov v 2-letnem obdobju.

Funkcijska zmogljivost in vpliv na kakovost življenja

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom MabThera, so opazili značilna znižanja v indeksu nezmožnosti (HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire Disability Index) in utrujenosti (FACIT - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili le z metotreksatom. Tudi delež z zdravilom MabThera zdravljenih bolnikov, pri katerih se je pojavila minimalna klinično pomembna razlika (MCID - Minimal Clinically Important Difference) v HAQ-DI (opredeljena kot zmanjšanje individualne celotne ocene za $> 0,22$), je bil večji kot pri bolnikih, ki so prejeli samo metotreksat (preglednica 17).

Ugotovljeno je bilo tudi značilno izboljšanje zdravstvenih kazalcev kakovosti življenja z značilnim izboljšanjem ocene telesnega zdravja (PHS - Physical Health Score) in duševnega zdravja (MHS - Mental Health Score) po SF-36. Poleg tega je značilno večji delež bolnikov dosegel MCID za ti oceni (preglednica 17).

Preglednica 17. Funkcijska zmogljivost in vpliv na kakovost življenja po 24 tednih v preskušanju 1

Izid†	Placebo + metotreksat	Zdravilo MabThera + metotreksat (2 x 1000 mg)
	n = 201	n = 298
Povprečna sprememba HAQ-DI	0,1	-0,4***
% bolnikov z MCID v HAQ-DI	20 %	51 %
Povprečna sprememba FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n = 197	n = 294
Povprečna sprememba SF-36 PHS	0,9	5,8***
% bolnikov z MCID v SF-36 PHS	13 %	48 %***
Povprečna sprememba SF-36 MHS	1,3	4,7**
% bolnikov z MCID v SF-36 MHS	20 %	38 %*

† Izid po 24 tednih

Značilna razlika v primerjavi s placebom ob času primarnega cilja študije: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p \leq 0,0001$
MCID HAQ-DI $\geq 0,22$; MCID SF-36 PHS $> 5,42$; MCID SF-36 MHS $> 6,33$

Učinkovitost pri serološko pozitivnih (RF in/ali anti-CCP) bolnikih

Bolniki, serološko pozitivni za revmatoidni faktor (RF) in/ali anti-ciklični citrulinirani peptid (anti-CCP), ki so prejeli zdravilo MabThera v kombinaciji z metotreksatom, so imeli izrazitejši odziv kot bolniki, negativni za oba.

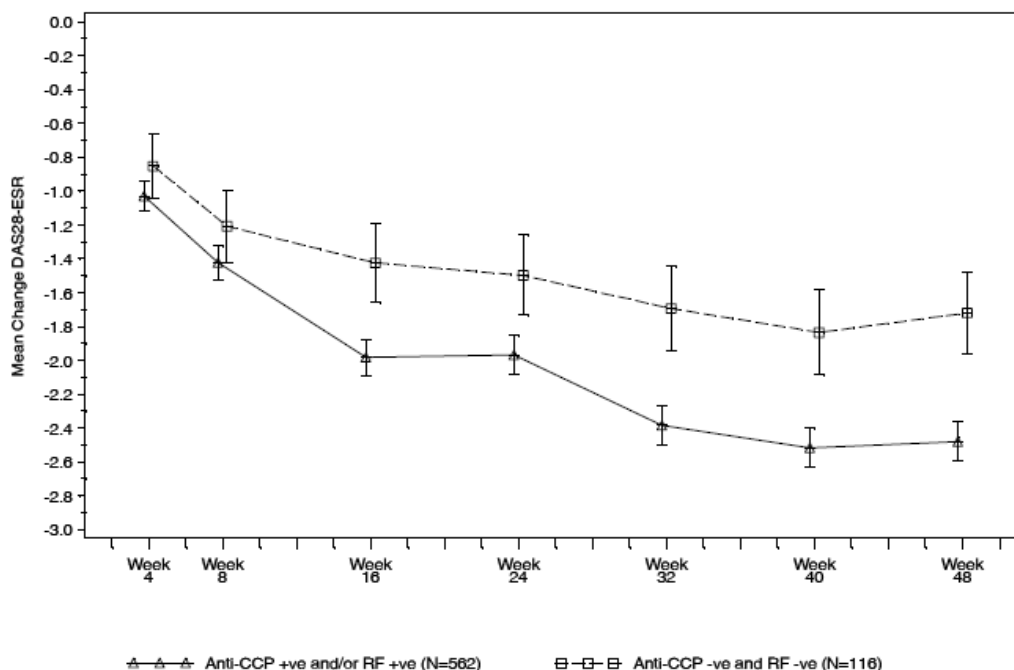
Izide učinkovitosti so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom MabThera, analizirali na podlagi stanja protiteles pred začetkom zdravljenja. Po 24 tednih so imeli bolniki, ki so bili izhodiščno seropozitivni za RF in/ali anti-CCP, značilno večjo verjetnost, da dosežejo odziv ACR20 in 50, v primerjavi s seronegativnimi bolniki ($p = 0,0312$ in $p = 0,0096$) (preglednica 18). Ti izsledki so se ponovili 48. teden, ko je seropozitivnost prav tako značilno povečala verjetnost za doseganje odziva ACR70. 48. teden je bila pri seropozitivnih bolnikih 2- do 3-krat večja verjetnost, da dosežejo odzive ACR, kot pri seronegativnih bolnikih. Seropozitivni bolniki so imeli tudi značilno večje zmanjšanje v DAS28-ESR kot seronegativni bolniki (slika 1).

Preglednica 18. Povzetek učinkovitosti glede na izhodiščno stanje protiteles

	24. teden		48. teden	
	Seropozitivni (n = 514)	Seronegativni (n = 106)	Seropozitivni (n = 506)	Seronegativni (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
Odziv po EULAR (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Povprečna sprememba v DAS28-ESR	- 1,97**	- 1,50	- 2,48***	- 1,72

Ravni signifikantnosti so bile opredeljene kot * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$.

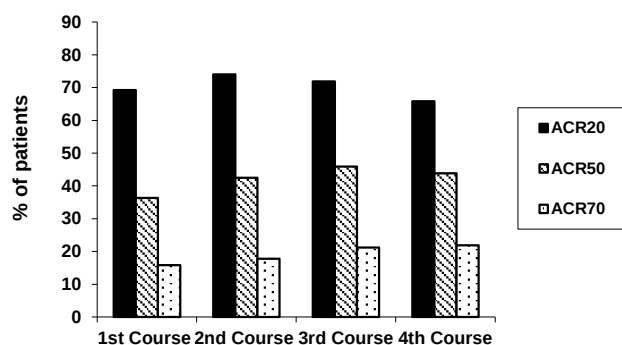
Slika 1: Sprememba v DAS28-ESR od izhodišča glede na izhodiščno stanje protiteles



Dolgotrajna učinkovitost z več cikli zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom MabThera v kombinaciji z metotreksatom v več ciklih je prineslo stalno izboljšanje kliničnih znakov in simptomov RA, kot so pokazali odzivi po ACR, DAS28-ESR in EULAR; to je bilo opazno v vseh raziskovanih populacijah bolnikov (slika 2). Ugotovljeno je bilo stalno izboljšanje funkcijske zmogljivosti, ki sta ga pokazala ocena HAQ-DI in delež bolnikov z doseženo MCID v HAQ-DI.

Slika 2: Odzivi ACR za 4 cikle zdravljenja 24 tednov po vsakem ciklu (intraindividualno, znotraj pregledov) pri bolnikih, ki niso zadostno odgovorili zdravljenju z zaviralci TNF (n = 146)



Klinični laboratorijski rezultati

Skupno je bilo 392 od 3095 (12,7 %) bolnikov z revmatoidnim artritisom v kliničnih študijah zdravljenja z zdravilom MabThera pozitivnih na ADA. Pojav ADA pri večini bolnikov ni bil povezan s kliničnim poslabšanjem ali povečanim tveganjem za reakcije pri nadaljnjih infuzijah. Po drugi infuziji nadaljnjih ciklov so lahko ADA povezana z intenzivnejšimi z infuzijo povezanimi ali alergijskimi reakcijami.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom MabThera za vse podskupine pediatrične populacije z avtoimunskim artritisom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Klinična učinkovitost in varnost pri granulomatozi s poliangiitisom (GPA) in mikroskopskem poliangiitisu (MPA)

Indukcijsko zdravljenje med remisijo pri odraslih

V študijo GPA/MPA 1, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano multicentrično preskušanje neinferiornosti z aktivnim primerjalnim zdravilom, so vključili in v njej zdravili skupno 197 bolnikov, starih 15 let ali več s hudo, aktivno GPA (75 %) in MPA (24 %).

Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali na zdravljenje s peroralnim ciklofosfamidom (2 mg/kg/dan) vsak dan od 3 do 6 mesecev ali z zdravilom MabThera (375 mg/m²) enkrat na teden 4 tedne. Vsi bolniki v skupini s ciklofosfamidom so med obdobjem spremljanja prejeli vzdrževalno zdravljenje z azatioprinom. Bolniki v obeh terapevtskih skupinah so prejeli 1000 mg metilprednizolona (ali drugega glukokortikoida v enakovrednem odmerku) na dan pulzno intravensko (i.v.) od 1 do 3 dni, nato pa peroralni prednizon (1 mg/kg/dan in ne več kot 80 mg/dan). Postopno zmanjševanje prednizona so morali končati do 6 mesecev po začetku raziskovanega zdravljenja.

Merilo primarnega opazovanega dogodka je bila dosežena popolna remisija po 6 mesecih, opredeljena kot ocena BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis) 0 in brez glukokortikoidnega zdravljenja. Vnaprej opredeljena meja neinferiornosti za razliko zdravljenj je bila 20 %. Preskušanje je dokazalo neinferiornost zdravila MabThera v primerjavi s ciklofosfamidom glede popolne remisije po 6 mesecih (preglednica 19).

Učinkovitost so ugotovili tako pri bolnikih z novoodkrto boleznijo kot pri bolnikih s ponovitvijo bolezni (preglednica 20).

Preglednica 19. Odstotek odraslih bolnikov, ki so po 6 mesecih dosegli popolno remisijo (populacija, ki so jo nameravali zdraviti*)

	MabThera (n = 99)	ciklofosfamid (n = 98)	razlika zdravljenj (MabThera - ciklofosfamid)
Delež	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b IZ (-3,2 %, 24,3 %) ^a
– IZ = interval zaupanja. – * Imputacija za najslabši primer ^a Neinferiornost je bila dokazana, ker je bila spodnja meja (-3,2 %) višja od vnaprej opredeljene meje neinferiornosti (-20 %). ^b 95,1-% interval zaupanja vključuje dodatni 0,001 alfa na račun vmesne analize učinkovitosti.			

Preglednica 20. Popolna remisija po 6 mesecih glede na stanje bolezni

	MabThera	Ciklofosamid	Razlika (95-% IZ)
Vsi bolniki	n = 99	n = 98	
Novoodkriti	n = 48	n = 48	
Ponovitev	n = 51	n = 50	
Popolna remisija			
Vsi bolniki	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2; 24,3)
Novoodkriti	60,4 %	64,6 %	- 4,2 % (- 23,6; 15,3)
Ponovitev	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8; 43,6)

Za bolnike z manjkajočimi podatki so uporabili imputacijo za najslabši primer.

Popolna remisija po 12 in 18 mesecih

V skupini, ki je prejela zdravilo MabThera, je 48 % bolnikov doseglo popolno remisijo po 12 mesecih in 39 % bolnikov po 18 mesecih. Med bolniki, zdravljenimi s ciklofosfamidom (ki mu je sledil azatioprin za vzdrževanje popolne remisije) je 39 % bolnikov doseglo popolno remisijo po 12 mesecih in 33 % bolnikov po 18 mesecih. Od 12. do 18. meseca so v skupini z zdravilom MabThera zabeležili 8 ponovitev in v skupini s ciklofosfamidom 4.

Laboratorijske preiskave

Do 18. meseca je imelo pozitiven izvid ADA skupno 23 od 99 (23 %) bolnikov, ki so bili v preskušanju zdravljeni z zdravilom MabThera za indukcijo remisije. Ob presejanju ni imel pozitivnega izvida ADA nobeden od 99 bolnikov, zdravljenih z zdravilom MabThera. V preskušanju indukcije remisije prisotnost ADA ni imela opaznega negativnega vpliva (niti ni bil opažena tendenca) na varnost ali učinkovitost.

Vzdrževalno zdravljenje med remisijo pri odraslih

Skupno 117 bolnikov (88 z GPA, 24 z MPA in 5 z ledvično omejenim z ANCA povezanim vaskulitisom), ki so bili v remisiji bolezni, so v prospektivni, multicentrični, kontrolirani odprti študiji randomizirali na prejemanje azatioprina (59 bolnikov) ali zdravila MabThera (58 bolnikov). Vključeni bolniki so bili stari od 21 do 75 let in so imeli novodiagnosticirano bolezen ali recidiv bolezni v popolni remisiji po kombiniranem zdravljenju z glukokortikoidi in pulznim ciklofosfamidom. Večina bolnikov je bila ob postavitvi diagnoze ali med potekom bolezni ANCA-pozitivnih; imeli so histološko potrjen nekrotizirajoč vaskulitis malih žil s kliničnim fenotipom GPA ali MPA, ledvično omejen z ANCA povezan vaskulitis ali oboje.

Zdravljenje za indukcijo remisije je vključevalo intravenski prednizon, uporabljen po raziskovalčevi presoji, (nekateri bolniki so pred tem prejeli pulze metilprednizolona) in pulzni ciklofosamid dokler ni bila dosežena remisija po 4 do 6 mesecih. Takrat in znotraj največ 1 meseca po zadnjem pulzu ciklofosfamida so bolnike randomizirali ali na prejemanje zdravila MabThera (dve 500-mg intravenski infuziji v presledku dveh tednov (1. in 15. dan) in nato 500 mg intravensko vsakih 6 mesecev v obdobju 18 mesecev) ali na prejemanje azatioprina (peroralno v odmerku 2 mg/kg/dan 12 mesecev, nato 1,5 mg/kg/dan 6 mesecev in nazadnje 1 mg/kg/dan 4 mesece (prenehanje zdravljenja po teh 22 mesecih)). Zdravljenje s prednizonom so postopoma zmanjšali in ga nato vzdrževali v majhnem odmerku (približno 5 mg na dan) vsaj 18 mesecev po randomizaciji. Zmanjševanje odmerka prednizona in odločitev za prenehanje zdravljenja s prednizonom po 18 mesecih sta bila prepuščena raziskovalčevi presoji.

Vse bolnike so spremljali do 28. meseca (10 mesecev po zadnji infuziji zdravila MabThera ali 6 mesecev po zadnjem odmerku azatioprina). Profilaksa proti pljučnici zaradi *Pneumocystis jirovecii* je bila zahtevana za vse bolnike, ki so imeli število limfocitov T CD4+ manj kot 250 na kubični milimeter.

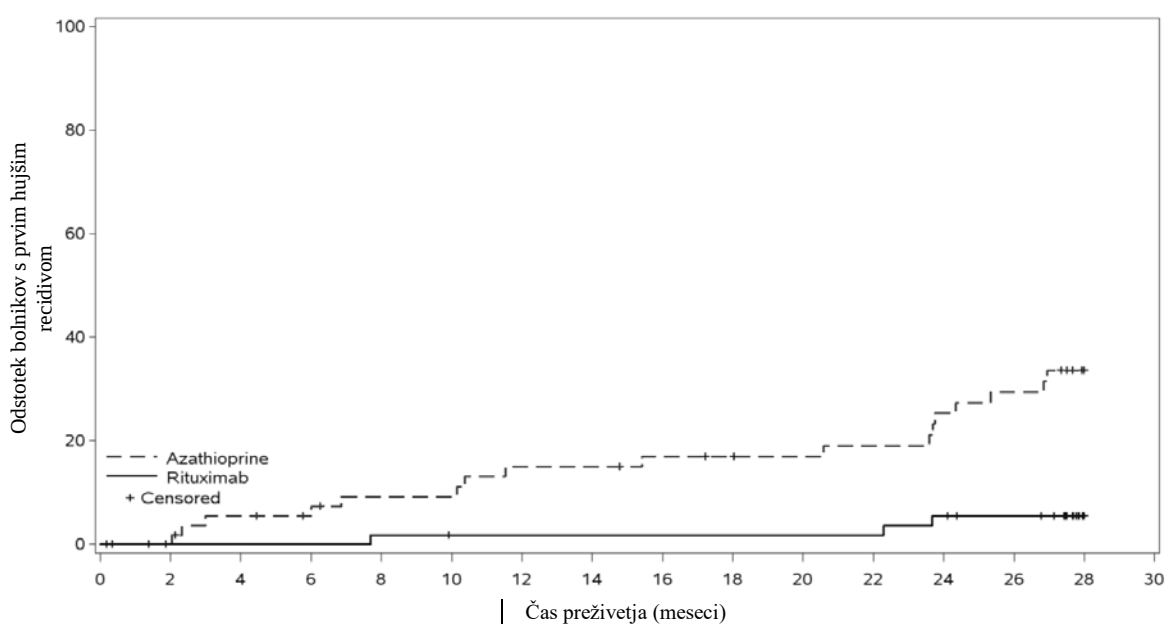
Primarno merilo izida je bil delež hujših recidivov po 28 mesecih.

Rezultati

Po 28 mesecih so hujši recidiv (opredeljen kot ponoven pojav kliničnih in/ali laboratorijskih znakov aktivnosti vaskulitisa ([BVAS] > 0), ki bi lahko povzročil odpoved organa ali okvaro ali bi lahko bil življenjsko nevaren) zabeležili pri 3 bolnikih (5 %) v skupini z zdravilom MabThera in pri 17 bolnikih (29 %) v skupini z azatioprinom ($p = 0,0007$). Blažji recidivi (takšni, ki niso bili življenjsko ogrožajoči in niso vključevali okvare pomembnega organa) so se pojavili pri sedmih bolnikih v skupini z zdravilom MabThera (12 %) in pri osmih bolnikih v skupini z azatioprinom (14 %).

Krivulje kumulativnih stopenj incidence so pokazale, da je bil čas do prvega hujšega recidiva pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MabThera, daljši, in sicer od 2. meseca naprej; to se je ohranilo do 28. meseca (slika 3).

Slika 3: Kumulativna incidenca glede na čas prvega hujšega recidiva



Število preskušancev s hujšim recidivom															
azatioprin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
rituksimab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Število preskušancev s tveganjem															
azatioprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
rituksimab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Opomba: Podatki so bili krnjeni, če so bili bolniki ob 28. mesecu brez dogodka.

Laboratorijske preiskave

V kliničnem preskušanju vzdrževalnega zdravljenja so se ADA pojavila pri skupno 6 od 34 (18 %) bolnikov, zdravljenih z zdravilom MabThera. V kliničnem preskušanju vzdrževalnega zdravljenja prisotnost ADA ni imela opaznega negativnega vpliva na varnost ali učinkovitost.

Pediatrična populacija

Študija WA25615 (PePRS) je bila multicentrična, odprta, nekontrolirana študija z eno samo skupino; zajela je 25 pediatričnih bolnikov (starih od ≥ 2 do < 18 let) s hudo, aktivno GPA ali MPA. Mediana starost bolnikov v študiji je bila 14 let (razpon: od 6 do 17 let) in večina je bila bolnic (20/25 [80 %]). Izhodiščno je imelo GPA 19 bolnikov (76 %) in MPA 6 bolnikov (24 %). Osemnajst bolnikov (72 %) je imelo ob vstopu v študijo novodiagnosticirano bolezen (13 bolnikov z GPA in 5 bolnikov z MPA) in 7 bolnikov je imelo recidivno bolezen (6 bolnikov z GPA in 1 bolnik z MPA).

Načrt študije je obsegal uvodno 6-mesečno fazo indukcije remisije z vsaj 18-mesečnim spremljanjem, do skupno največ 54 mesecev (4,5 let). Bolniki so morali pred prvim intravenskim infundiranjem zdravila MabThera prejeti najmanj 3 odmerke intravenskega metilprednizolona (30 mg/kg/dan, a ne več kot 1 g/dan). Če je bilo klinično indicirano, je bilo mogoče uporabiti dodatne (do tri) dnevne odmerke intravenskega metilprednizolona. Shema za indukcijo remisije je obsegala štiri intravenska infundiranja zdravila MabThera enkrat na teden v odmerku 375 mg/m² telesne površine 1., 8., 15. in 22. dan študije v kombinaciji s peroralnim prednizonom ali prednizonom v odmerku 1 mg/kg/dan (največ 60 mg/dan) in s postopnim zmanjševanjem na 0,2 mg/kg/dan (največ 10 mg/dan) do 6. meseca. Po fazi indukcije remisije so bolniki po raziskovalčevi presoji lahko prejemali nadaljnje infuzije zdravila MabThera v 6. mesecu ali pozneje za vzdrževanje remisije PVAS (Pediatric Vasculitis Activity Score) in obvladanje aktivnosti bolezni (vključno z napredovanjem ali poslabšanjem bolezni) ali za doseg prve remisije.

Vseh 25 bolnikov je dokončalo vsa štiri tedenska intravenska infundiranja za 6-mesečno fazo indukcije remisije. Skupno 24 od 25 bolnikov je dokončalo vsaj 18-mesečno spremljanje.

Cilji te študije je bilo ovrednotenje varnosti, farmakokinetičnih parametrov in učinkovitosti zdravila MabThera pri pediatričnih bolnikih (starih od ≥ 2 do < 18 let) z GPA in MPA. Cilji učinkovitosti v študiji so bili eksplorativni in so jih ocenili predvsem z oceno PVAS (preglednica 21).

Kumulativni odmerki glukokortikoidov (intravensko in peroralno) do 6. meseca:

Dvaindvajset od 25 bolnikov (96 %) iz študije WA25615 je doseglo postopno zmanjšanje peroralnega glukokortikoida na 0,2 mg/kg/dan (ali na manj ali enako kot 10 mg/dan, kar je bilo manj) v ali do 6. meseca med postopnim zmanjšanjem peroralnega kortikosteroida, določenega s protokolom.

Klinično pomembno zmanjšanje mediane celokupne uporabe peroralnega glukokortikoida so opazili od 1. tedna (mediana = 45 mg prednizona ali enakovredno [KvR:35-60]) do 6. meseca (mediana = 7,5 mg [KvR: 4-10]), ki se je nato ohranilo tudi 12. mesec (mediana = 5 mg [KvR: 2-10]) in 18. mesec (mediana = 5 mg [KvR: 1-5]).

Zdravljenje med spremljanjem

Med celotnim obdobjem študije so bolniki prejeli med 4 in 28 infuzij zdravila MabThera (do 4,5 let [53,8 meseca]). Bolniki so prejemali do 375 mg/m² x 4 zdravila MabThera približno vsakih 6 mesecev, po raziskovalčevi presoji. Skupno je 17 od 25 bolnikov (68 %) prejelo dodatno zdravljenje z rituksimabom v 6. mesecu ali po njem do skupnega zaključka; 14 od teh 17 bolnikov je med 6. in 18. mesecem prejelo dodatno zdravljenje z rituksimabom.

Preglednica 21. Študija WA25615 (PePRS) – remisija po PVAS v 1., 2., 4., 6., 12. in 18. mesecu

Študijski obisk	Število odzivnih bolnikov v remisiji po PVAS* (delež odziva [%])	95-% IZ ^a
	n = 25	
1. mesec	0	0,0 %; 13,7 %
2. mesec	1 (4,0 %)	0,1 %; 20,4 %
4. mesec	5 (20,0 %)	6,8 %; 40,7 %
6. mesec	13 (52,0 %)	31,3 %; 72,2 %
12. mesec	18 (72,0 %)	50,6 %; 87,9 %
18. mesec	18 (72,0 %)	50,6 %; 87,9 %
* ocena PVAS 0 in doseženo postopno zmanjšanje glukokortikoida na 0,2 mg/kg/dan (ali na 10 mg/dan, kar od tega je manj) v času ocene. ^a Rezultati o učinkovitosti so eksplorativni in za te opazovane dogodke niso izvedli formalnega statističnega testiranja. Zdravljenje z zdravilom MabThera (375 mg/m² x 4 infuzije) do 6. meseca je bilo za vse bolnike enako. Zdravljenje v obdobju spremljanja po 6. mesecu je potekalo po raziskovalčevi presoji.		

Laboratorijske preiskave

Protitelesa proti zdravilu (ADA) so se med celotnim obdobjem zdravljenja pojavila pri skupno 4/25 bolnikov (16 %). Maloštevilni podatki kažejo, da pri bolnikih s prisotnimi ADA ni bilo opaznega trenda neželenih učinkov.

V kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih z GPA oz. MPA prisotnost ADA ni bila povezana z opaznim trendom ali neugodnim vplivom na varnost ali učinkovitost.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom MabThera za pediatrično populacijo, mlajšo od 2 let pri hudi, aktivni GPA ali MPA (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Klinična učinkovitost in varnost pri navadnem pemfigusu

Študija PV 1 (študija ML22196)

V randomizirani, odprti, kontrolirani multicentrični študiji so učinkovitost in varnost zdravila MabThera v kombinaciji s kratkotrajnim zdravljenjem z majhnim odmerkom glukokortikoida (prednizon) ocenili pri novodiagnosticiranih bolnikih z zmernim do hudim pemfigusom (74 z navadnim pemfigusom [*pemphigus vulgaris*] in 16 z luščečim se pemfigusom [*pemphigus foliaceus*]). Bolniki so bili stari od 19 do 79 let in predhodno niso prejeli zdravljenja za pemfigus. Glede na izrazitost bolezni, določeno po Harmanovih merilih, je imelo v populaciji z navadnim pemfigusom zmerno bolezen 5 (13 %) bolnikov v skupini z zdravilom MabThera in 3 (8 %) bolnikov v skupini s standardnim prednizonom, hudo bolezen pa 33 (87 %) bolnikov v skupini z zdravilom MabThera in 33 (92 %) bolnikov v skupini s standardnim prednizonom.

Bolnike so stratificirali glede na izhodiščno izrazitost bolezni (zmerno ali hudo) in jih v razmerju 1:1 randomizirali ali na prejetje zdravila MabThera in majhnega odmerka prednizona ali na prejetje standardnega odmerka prednizona. Bolniki, randomizirani v skupino z zdravilom MabThera, so prejeli uvodno intravensko infuzijo 1000 mg zdravila MabThera 1. dan študije v kombinaciji z 0,5 mg/kg/dan peroralnega prednizona (z zmanjševanjem odmerka v obdobju 3 mesecev), če so imeli zmerno bolezen, ali v kombinaciji z 1 mg/kg/dan peroralnega prednizona (z zmanjševanjem odmerka v obdobju 6 mesecev), če so imeli hudo bolezen, ter drugo intravensko infuzijo 1000 mg 15. dan študije. Vzdrževalni infuziji 500 mg zdravila MabThera sta bili uporabljene 12. in 18. mesec. Bolniki, randomizirani v skupino s standardnim odmerkom prednizona, so uvodoma prejeli 1 mg/kg/dan peroralnega prednizona z zmanjševanjem odmerka v obdobju 12 mesecev, če so imeli zmerno bolezen, ali 1,5 mg/kg/dan peroralnega prednizona z zmanjševanjem odmerka v obdobju 18 mesecev, če so imeli hudo bolezen. Bolniki v skupini z zdravilom MabThera, ki se jim je pojavil recidiv, so lahko prejeli dodatno infuzijo 1000 mg zdravila MabThera v kombinaciji s ponovno uvedenim prednizonom ali povečanjem odmerka prednizona. Vzdrževalne infuzije in infuzije zaradi recidiva so bile uporabljene nič prej kot 16 tednov po prejšnji infuziji.

Primarni cilj študije je bila popolna remisija (CR - complete remission) (popolna epitelizacija in odsotnost novih in/ali razvitih lezij) po 24 mesecih brez uporabe prednizonskega zdravljenja v obdobju dveh mesecev ali več (CROff za ≥ 2 meseca).

Rezultati študije PV 1

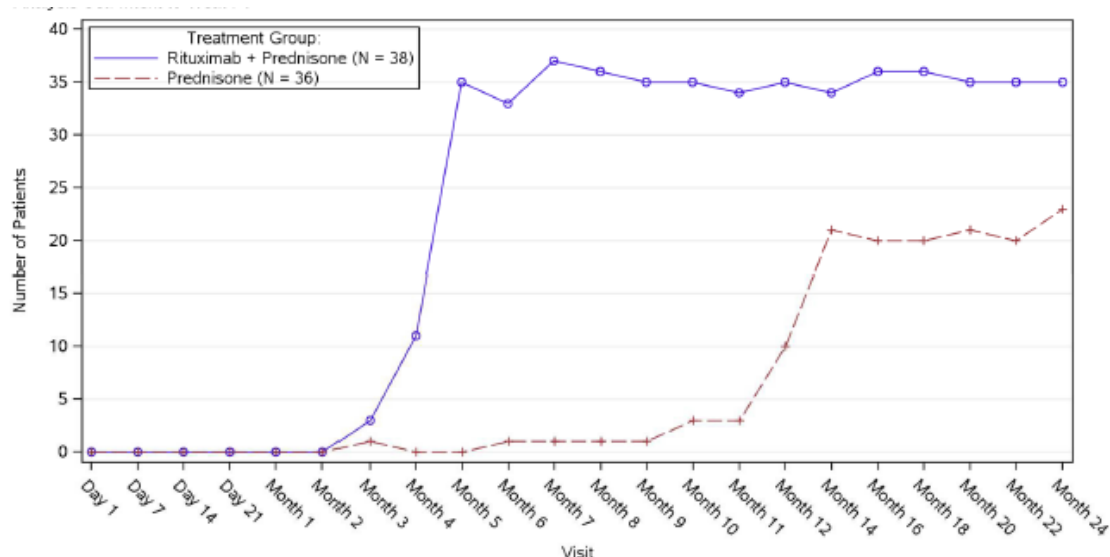
Študija je pri doseganju CROff ≥ 2 meseca po 24 mesecih pri bolnikih z navadnim pemfigusom pokazala statistično značilno razliko med shemo zdravila MabThera in majhnega odmerka prednizona ter shemo s standardnim odmerkom prednizona (glejte preglednico 22).

Preglednica 22. Odstotek bolnikov z navadnim pemfigusom, ki so po 24 mesecih dosegli popolno remisijo brez kortikosteroidnega zdravljenja v obdobju dveh mesecev ali več (populacija z-namenom-zdravljenja – navadni pemfigus)

	rituksimab + prednizon n = 38	prednizon n = 36	vrednost p ^a	95-% IZ ^b
Število odzivnih (delež odziva [%])	34 (89,5 %)	10 (27,8 %)	< 0,0001	61,7 % (38,4; 76,5)
^a Vrednost p je vrednost iz Fisherjevega eksaktnega testa s sredinskim popravkom				
^b 95-% interval zaupanja je korigiran Newcombov interval.				

Število bolnikov z rituksimabom in majhnim odmerkom prednizona (brez prednizonskega zdravljenja ali z minimalnim zdravljenjem (odmere prednizona 10 mg ali manj na dan)) v primerjavi z bolniki s standardnim odmerkom prednizona v obdobju 24-mesečnega zdravljenja kaže, da zdravilo MabThera zmanjša potrebo po kortikosteroidih (slika 4).

Slika 4: Število bolnikov brez kortikosteroidnega zdravljenja ali z minimalnim kortikosteroidnim zdravljenjem (≤ 10mg/dan) glede na čas zdravljenja



Post-hoc retrospektivna laboratorijska ocena

Po 18 mesecih je imelo skupno 19 od 34 (56 %) bolnikov z navadnim pemfigusom, zdravljenih z zdravilom MabThera, pozitiven izvid za ADA. Klinični pomen nastanka ADA pri bolnikih z navadnim pemfigusom, zdravljenih z zdravilom MabThera, ni jassen.

Študija PV 2 (študija WA29330)

V randomizirani, dvojno slepi multicentrični študiji z vzporednim placebom in primerjalno učinkovino so učinkovitost in varnost zdravila MabThera primerjali z mofetilmikofenolatom (MMF) pri bolnikih, z zmernim do hudim navadnim pemfigusom, ki so ob vstopu v študijo peroralno prejeli 60-120 mg/dan prednizona ali ekvivalenta (1,0-1,5 mg/kg/dan), ki se je postopno zmanjševal do odmerka 60 ali 80 mg/dan do 1. dneva. Bolniki so imeli potrjeno diagnozo navadnega pemfigusa v zadnjih 24 mesecih in znake zmerne do hude bolezni (opredeljeno s celokupno oceno aktivnosti indeksa površine pemfigusne bolezni (PDAI - Pemphigus Disease Area Index) ≥ 15).

Stopetintrideset bolnikov je bilo za 52 tednov randomiziranih ali na 1000 mg zdravila MabThera, uporabljenega 1. in 15. dan ter 24. in 26. teden, ali 2 g/dan peroralnega MMF v kombinaciji s 60 ali 80 mg peroralnega prednizona s ciljem postopnega zmanjšanja odmerka prednizona na 0 mg/dan do 24. tedna.

Primarni cilj učinkovitosti v tej študiji je bilo ovrednotenje učinkovitosti zdravila MabThera v primerjavi z MMF po 52 tednih, kar zadeva doseganje trajne popolne remisije; to je bilo opredeljeno kot ozdravitev lezij brez novih aktivnih lezij (tj. ocena aktivnosti 0 po PDAI) ob 0 mg/dan prednizona ali ekvivalenta ter ohranitev tega odziva za vsaj 16 zaporednih tednov med 52-tedenskim obdobjem zdravljenja.

Rezultati študije PV 2

Študija je pri bolnikih z navadnim pemfigusom dokazala superiornost zdravila MabThera pred MMF v kombinaciji s ciklom postopnega zmanjševanja peroralnih kortikosteroidov pri doseganju popolne remisije brez kortikosteroidov za ≥ 16 tednov po 52 tednih (preglednica 23). Pri večini bolnikov v mITT populaciji je bila bolezen novoodkrita (74 %), 26 % bolnikov pa je imelo predhodno ugotovljeno bolezen (trajanje bolezni ≥ 6 mesecev in predhodno prejemanje zdravljenja za navadni pemfigus).

Preglednica 23. Odstotek bolnikov z navadnim pemfigusom, ki so po 52 tednih dosegli trajno popolno remisijo brez kortikosteroidnega zdravljenja za 16 tednov ali več (modificirana populacija z namenom zdravljenja (mITT))

	Zdravilo MabThera (n = 62)	MMF (n = 63)	Razlika (95-% IZ)	Vrednost p
Število odzivnih bolnikov (delež odziva [%])	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %, 45,15 %)	< 0,0001
Bolniki z novoodkrto boleznijo	19 (39,6 %)	4 (9,1 %)		
Bolniki s predhodno ugotovljeno boleznijo	6 (42,9 %)	2 (10,5 %)		
MMF = mofetilmikofenolat. IZ = interval zaupanja. Bolniki z novoodkrto boleznijo = trajanje bolezni < 6 mesecev ali brez predhodnega zdravljenja za navadni pemfigus. Bolniki s predhodno ugotovljeno boleznijo = trajanje bolezni ≥ 6 mesecev in predhodno prejemanje zdravljenja za navadni pemfigus. Za izračun vrednosti p je bil uporabljen Cochran-Mantel-Haenszelov test.				

Analiza vseh sekundarnih parametrov (vključno s kumulativnim odmerkom peroralnih kortikosteroidov, celotnim številom poslabšanj bolezni in spremembo zdravstvene kakovosti življenja, merjene z indeksom DLQI [*Dermatology Life Quality Index*]) je potrdila statistično značilne rezultate zdravila MabThera v primerjavi z MMF. Testiranje sekundarnih ciljev je bilo kontrolirano za multipliciteto.

Izpostavljenost glukokortikoidom

Kumulativni peroralni odmerek kortikosteroida je bil značilno manjši pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MabThera. Mediana (največja in najmanjša) vrednost kumulativnega odmerka prednizona po 52 tednih je bila v skupini z zdravilom MabThera 2775 mg (450, 22180) in v skupini z MMF 4005 mg (900, 19920) ($p = 0,0005$).

Poslabšanje bolezni

Celotno število poslabšanj bolezni je bilo značilno manjše pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MabThera v primerjavi z MMF (6 v primerjavi s 44, $p < 0,0001$); v skupini z zdravilom MabThera je manj bolnikov, ki se jim je bolezen poslabšala vsaj enkrat (8,1 % v primerjavi z 41,3 %).

Laboratorijska ovrednotenja

Do 52. tedna je imelo pozitiven izvid testiranja za ADA skupno 20/63 (31,7 %) bolnikov z navadnim pemfigusom, ki so prejeli zdravilo MabThera (19 primerov izzvanih z zdravljenjem in 1 primer povečanja med zdravljenjem). Prisotnost ADA v študiji PV 2 ni opazno negativno vplivala na varnost ali učinkovitost.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ne-Hodgkinov limfom pri odraslih

Iz populacijske farmakokinetične analize pri 298 bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom, ki so prejeli enkratno ali večkratno infuzijo zdravila MabThera (odmerki od 100 do 500 mg/m²) samostojno ali v kombinaciji s CHOP, lahko ocenimo nespecifični očistek tipične populacije bolnikov (Cl₁): 0,14 l/dan, specifični očistek (Cl₂), h kateremu je verjetno pripomoglo breme celic B ali tumorsko breme: 0,59 l/dan in volumen porazdelitve osrednjega prostora (V₁): 2,7 l. Ocenjena mediana končne razpolovne dobe izločanja zdravila MabThera je bila 22 dni (od 6,1 do 52 dni). K variabilnosti Cl₂ zdravila MabThera pri 161 bolnikih, ki so v štirih tednih enkrat na teden dobili 375 mg/m² zdravila MabThera z intravensko infuzijo, je prispevalo začetno število CD19 pozitivnih celic in velikost izmerljivih tumorskih lezij. Bolniki z večjim številom CD19 pozitivnih celic ali večjimi tumorskimi lezijami so imeli večji Cl₂.

Vseeno je precejšnja variabilnost Cl₂ med posamezniki ostala tudi po prilagoditvi števila CD19 pozitivnih celic in velikosti tumorskih lezij. V₁ se je razlikoval glede na telesno površino in zdravljenje s CHOP. Razlike v V₁ glede na telesno površino (1,53 do 2,32 m²) so bile 27,1 %, glede na zdravljenje s CHOP pa 19,0 %, kar je relativno malo. Starost, spol in stanje zmogljivosti po SZO niso vplivali na farmakokinetiko zdravila MabThera. Te analize kažejo, da prilagoditev odmerka zdravila MabThera s katerokoli od testiranih spremenljivk verjetno ne bo pomembno zmanjšala njegove farmakokinetične variabilnosti.

Povprečna C_{max} po četrti infuziji pri 203 bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom, ki se z zdravilom MabThera prej še niso zdravili in so prejeli po 375 mg/m² zdravila MabThera z intravensko infuzijo v štirih odmerkih enkrat na teden, je bila 486 µg/ml (od 77,5 do 996,6 µg/ml). Rituksimab je bilo mogoče zaznati v serumu bolnikov 3 do 6 mesecev po zaključku zadnjega zdravljenja.

Pri 37 bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom, ki so prejeli 375 mg/m² zdravila MabThera z intravensko infuzijo v osmih odmerkih enkrat na teden, se je povprečna C_{max} povečala z vsako naslednjo infuzijo, tako da se je iz povprečne vrednosti 243 µg/ml (od 16 do 582 µg/ml) po prvi infuziji povečala na 550 µg/ml (171 do 1177 µg/ml) po osmi infuziji.

Farmakokinetični profil zdravila MabThera, dajanega v 6 infuzijah po 375 mg/m² v kombinaciji s šestimi cikli kemoterapije CHOP, je bil podoben kot pri dajanju samega zdravila MabThera.

Pediatrični DLBCL/BL/BAL/BLL

V kliničnem preskušanju pediatričnih bolnikov z DLBCL/BL/BAL/BLL so farmakokinetiko proučili v podskupini 35 bolnikov, starih 3 leta ali več. Farmakokinetika je bila med starostnima skupinama (≥ 3 do < 12 let in od ≥ 12 do < 18 let) primerljiva. Po dveh intravenskih infuzijah zdravila MabThera 375 mg/m² v vsakem od obeh induksijskih ciklov (1. in 2. cikel) in nato eni intravenski infuziji zdravila MabThera 375 mg/m² v vsakem od obeh konsolidacijskih ciklov (3. in 4. cikel) je bila največja koncentracija najvišja po 4. infuziji (2. cikel); geometrična sredina je bila 347 µg/ml, pozneje so sledile nižje geometrične sredine največjih koncentracij (4. cikel: 247 µg/ml). S to odmernostjo so se najnižje koncentracije ohranile (geometrične sredine: 41,8 µg/ml (pred odmerkom v 2. ciklu; po 1 ciklu), 67,7 µg/ml (pred odmerkom v 3. ciklu; po 2 cikli) in 58,5 µg/ml (pred odmerkom v 4. ciklu; po 3 cikli)). Mediani eliminacijski razpolovni čas pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta ali več, je bil 26 dni.

Farmakokinetične značilnosti zdravila MabThera pri pediatričnih bolnikih z DLBCL/BL/BAL/BLL so bile podobne tistim, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih z NHL.

Podatkov o farmakokinetiki v starostni skupini ≥ 6 mesecev do < 3 let ni, vendar napoved populacijske farmakokinetike podpira primerljivo sistemsko izpostavljenost (AUC , C_{trough}) v tej starostni skupini v primerjavi s skupino ≥ 3 leta (preglednica 24). Manjša velikost tumorja v izhodišču je povezana z večjo izpostavljenostjo zaradi manjšega časovno odvisnega očistka, vendar so sistemske izpostavljenosti, na katere so vplivale različne velikosti tumorja, ostale v območju izpostavljenosti, ki je bila učinkovita in je imela sprejemljiv varnostni profil.

Preglednica 24. Predvideni farmakokinetični parametri po režimu odmerjanja rituksimaba pri pediatričnih bolnikih z DLBCL/BL/BAL/BLL

Starostna skupina	≥ 6 mesecev do < 3 leta	≥ 3 do < 12 let	≥ 12 do < 18 let
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
$AUC_{cikl\ 1-4}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{dan/ml}$)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Rezultati so predstavljeni kot mediane (min – max); C_{trough} je za 4. cikel pred odmerjanjem.

Kronična limfocitna levkemija

Zdravilo MabThera so bolnikom s KLL dajali v obliki intravenske infuzije v odmerku 375 mg/m^2 telesne površine v prvem ciklu zdravljenja, odmerek pa se je v naslednjih 5 ciklih zdravljenja povečal na 500 mg/m^2 telesne površine (v kombinaciji s fludarabinom in ciklofosfamidom). Povprečna C_{max} ($n = 15$) je bila $408\text{ }\mu\text{g/ml}$ (od 97 do $764\text{ }\mu\text{g/ml}$) po peti infuziji 500 mg/m^2 , povprečni končni razpolovni čas pa je bil 32 dni (od 14 do 62 dni).

Revmatoidni artritis

Po dveh intravenskih infuzijah zdravila MabThera v odmerku 1000 mg v razmiku dveh tednov je bil povprečni končni razpolovni čas $20,8$ dni (razpon $8,58$ do $35,9$ dni), povprečni sistemski očistek je bil $0,23\text{ l/dan}$ (razpon $0,091$ do $0,67\text{ l/dan}$), povprečen volumen distribucije v stanju dinamičnega ravnovesja pa $4,6\text{ l}$ (razpon $1,7$ do $7,51\text{ l}$). Populacijska farmakokinetična analiza istih podatkov je dala podobne povprečne vrednosti za sistemski očistek in razpolovni čas, $0,26\text{ l/dan}$ in $20,4$ dni. Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da sta bila telesna površina in spol najbolj pomembni so-spremenljivki za razlago variabilnosti v farmakokinetičnih parametrih med posamezniki. Po prilagoditvi za telesno površino so imeli moški večji volumen distribucije in večji očistek kot ženske. S spolom povezane razlike v farmakokinetiki ne štejemo za klinično pomembne in prilagajanje odmerkov ni potrebno. Farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih z jetrno in ledvično okvaro ni na voljo.

Farmakokinetiko rituksimaba so ocenili po dveh 500 mg in 1000 mg intravenskih odmerkih ob dnevih 1 in 15 v štirih preskušanjih. V vseh preskušanjih je bila farmakokinetika rituksimaba sorazmerna odmerku v omejenem območju odmerkov, ki so ga preučevali. Povprečna serumska C_{max} rituksimaba po prvi infuziji je bila 157 do $171\text{ }\mu\text{g/ml}$ za $2 \times 500\text{ mg}$ odmerek ter 298 do $341\text{ }\mu\text{g/ml}$ za $2 \times 1000\text{ mg}$ odmerek. Po drugi infuziji je bila povprečna C_{max} 183 do $198\text{ }\mu\text{g/ml}$ za $2 \times 500\text{ mg}$ odmerek ter 355 do $404\text{ }\mu\text{g/ml}$ za $2 \times 1000\text{ mg}$ odmerek. Povprečni končni razpolovni čas izločanja je bil 15 do 16 dni za $2 \times 500\text{ mg}$ odmerek ter 17 do 21 dni za $2 \times 1000\text{ mg}$ odmerek. Povprečna C_{max} je bila za 16 do 19% večja po drugi infuziji v primerjavi s prvo infuzijo pri obeh odmerkih.

Farmakokinetiko rituksimaba so ocenili po dveh 500 mg in 1000 mg intravenskih odmerkih pri ponovnem zdravljenju v drugem ciklu. Povprečna serumska C_{max} rituksimaba po prvi infuziji je bila 170 do $175\text{ }\mu\text{g/ml}$ za $2 \times 500\text{ mg}$ odmerek ter 317 do $370\text{ }\mu\text{g/ml}$ za $2 \times 1000\text{ mg}$ odmerek. Po drugi infuziji je bila C_{max} $207\text{ }\mu\text{g/ml}$ za $2 \times 500\text{ mg}$ odmerek ter 377 do $386\text{ }\mu\text{g/ml}$ za $2 \times 1000\text{ mg}$ odmerek. Povprečni končni razpolovni čas izločanja po drugi infuziji, po drugem ciklu zdravljenja, je bil 19 dni za $2 \times 500\text{ mg}$ odmerek ter 21 do 22 dni za $2 \times 1000\text{ mg}$ odmerek. Farmakokinetični parametri za rituksimab so bili med dvema cikloma zdravljenja primerljivi.

Farmakokinetični parametri pri bolnikih, ki niso zadovoljivo odgovorili na zdravljenje z zaviralci TNF, po enakem odmerjanju (2 x1000 mg, intravensko, v razmiku 2 tednov) so bili podobni s povprečno maksimalno koncentracijo v serumu 369 µg/ml in povprečnim končnim razpolovnim časom 19,2 dneva.

Granulomatoza s poliangiitisom (GPA) in mikroskopski poliangiitis (MPA)

Populacija odraslih

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov 97 bolnikov z granulomatozo s poliangiitisom in z mikroskopskim poliangiitisom, ki so štiri tedne prejeli 375 mg/m² zdravila MabThera enkrat na teden, je ocenjeni mediani končni razpolovni čas izločanja 23 dni (razpon: od 9 do 49 dni). Povprečni očistek rituksimaba je bil 0,313 l/dan (razpon: od 0,116 do 0,726 l/dan), volumen porazdelitve pa 4,50 l (razpon: od 2,25 do 7,39 l). Največja koncentracija v prvih 180 dneh (C_{max}) je bila (srednja [območje]) 372,6 (252,3-533,5) µg/ml, najmanjša koncentracija na dan 180 (C₁₈₀) (srednja [območje]) 2,1 (0-29,3) µg/ml in kumulativno območje pod krivuljo v 180 dneh (AUC₁₈₀) (srednje [območje]) 10302 (3653-21874) µg/ml*dni. Farmakokinetični parametri rituksimaba so bili pri odraslih bolnikih z GPA in MPA podobni kot pri bolnikih z revmatoidnim artritisom.

Pediatrična populacija

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize 25 otrok (6-17 let) z GPA in MPA, ki so prejeli 375 mg/m² zdravila MabThera enkrat na teden v štirih odmerkih, je bil ocenjeni mediani končni razpolovni čas izločanja 22 dni (razpon: od 11 do 42 dni). Povprečni očistek rituksimaba je bil 0,221 l/dan (razpon: od 0,096 do 0,381 l/dan) in volumen porazdelitve rituksimaba 2,27 l (razpon: od 1,43 do 3,17 l). Največja koncentracija v prvih 180 dneh (C_{max}) je bila (srednja [območje]) 382,8 (270,6-513,6) µg/ml, najmanjša koncentracija na dan 180 (C₁₈₀) (srednja [območje]) 0,9 (0-17,7) µg/ml in kumulativno območje pod krivuljo v 180 dneh (AUC₁₈₀) (srednje [območje]) 9787 (4838-20446) µg/ml*dan. Farmakokinetični parametri rituksimaba so bili pri pediatričnih bolnikih z GPA ali MPA podobni tistim pri odraslih z GPA ali MPA, če upoštevamo učinek telesne površine na očistek in volumen porazdelitvenih parametrov.

Navadni pemfigus

Farmakokinetični parametri pri odraslih bolnikih z navadnim pemfigusom, ki so prejeli 1000 mg zdravila MabThera 1., 15., 168. in 182. dan, so prikazani v preglednici 25.

Preglednica 25. Populacijska farmakokinetika pri odraslih bolnikih z navadnim pemfigusom v študiji PV 2

Parameter	Cikel infundiranja	
	1. cikel 1000 mg 1. in 15. dan n = 67	2. cikel 1000 mg 168. in 182. dan n = 67
Končni razpolovni čas (dnevi) Mediana (razpon)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Očistek (l/dan) Povprečje (razpon)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Osrednji volumen porazdelitve (l) Povprečje (razpon)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)

Po prvih dveh uporabah rituksimaba (1. in 15. dan; to ustreza 1. ciklu) so bili farmakokinetični parametri rituksimaba pri bolnikih z navadnim pemfigusom podobni kot pri bolnikih z GPA/MPA in bolnikih z RA. Po zadnjih dveh uporabah (168. in 182. dan; to ustreza 2. ciklu) se je očistek rituksimaba zmanjšal, osrednji volumen porazdelitve pa je ostal nespremenjen.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rituksimab se je izkazal kot visokospecifičen za antigen CD20 na celicah B. Študije toksičnosti pri opicah *Cynomologus* niso pokazale drugih učinkov od pričakovanega farmakološkega upada števila celic B v periferni krvi in limfnem tkivu.

Študije razvojne toksičnosti so izvajali na opicah *Cynomologus* z odmerki do 100 mg/kg (zdravljenje od 20. do 50. gestacijskega dne) in niso pokazale znakov toksičnosti za plod zaradi rituksimaba. Opazili pa so od odmerka odvisen farmakološki upad števila celic B v limfatičnih organih ploda, ki je trajal tudi postnatalno, spremljalo ga je tudi znižanje IgG pri pri prizadetih mladičih. Število celic B se je pri teh živalih vrnilo na normalno raven v 6 mesecih po rojstvu in ni ogrožalo reakcije na imunizacijo.

Standardni testi za raziskovanje mutagenosti niso bili izvedeni, kajti tovrstni testi za to molekulo niso relevantni. Dolgoročnih študij na živalih za ugotavljanje kancerogenega potenciala rituksimaba niso izvedli.

Specifičnih študij za ugotavljanje učinkov rituksimaba na plodnost niso izvedli. V študijah splošne toksičnosti pri opicah *Cynomolgus* niso opazili škodljivih učinkov na reproduktivne organe samcev ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat (E331)
polisorbat 80 (E433)
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH) (E524)
klorovodikova kislina (za prilagoditev pH) (E507)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Med zdravilom MabThera in vrečkami iz polivinilklorida ali polietilena ali infuzijskimi seti niso ugotovili inkompatibilnosti.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala
3 leta

Razredčeno zdravilo

- Po aseptični razredčitvi z raztopino natrijevega klorida
- Pripravljena infuzijska raztopina zdravila MabThera v 0,9-% raztopini natrijevega klorida je fizikalno in kemijsko stabilna 30 dni pri temperaturi 2 do 8 °C in dodatnih 24 ur pri temperaturi ≤ 30 °C.

- Po aseptični razredčitvi z raztopino D-glukoze
Pripravljena infuzijska raztopina zdravila MabThera v 5-% raztopini D-glukoze je fizikalno in kemijsko stabilna 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C in dodatnih 12 ur pri sobni temperaturi.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno infuzijsko raztopino uporabiti takoj. Če je ne uporabimo takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bila raztopina pripravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

MabThera 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Brezbarvna viala iz borosilikatnega stekla tipa I z fluorosmolnim laminatnim gumijastim zamaškom in aluminijastim tesnilom z odstranljivo rdečo plastično zaporko, ki vsebuje 100 mg rituksimaba v 10 ml. V škatli sta 2 viali.

MabThera 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Brezbarvna viala iz borosilikatnega stekla tipa I z fluorosmolnim laminatnim gumijastim zamaškom in aluminijastim tesnilom z odstranljivo sivo plastično zaporko, ki vsebuje 500 mg rituksimaba v 50 ml. V škatli je 1 viala.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo MabThera je bistra brezbarvna tekočina v sterilnih vialah za enkratno uporabo, apirogena in brez konzervansov.

Za pripravo zdravila MabThera uporabite sterilno injekcijsko iglo in brizgo. Aseptično odvzamemo potrebno količino zdravila MabThera in jo razredčimo, da dobimo izračunano koncentracijo od 1 do 4 mg/ml rituksimaba v infuzijski vrečki, ki vsebuje sterilno apirogeno 0,9-% raztopino natrijevega klorida za injiciranje (9 mg/ml) ali 5-% raztopino D-glukoze v vodi. Za mešanje raztopine vrečko rahlo obrnemo, tako da preprečimo penjenje. Treba je paziti, da zagotovimo sterilnost pripravljene raztopine. Ker zdravilo ne vsebuje antimikrobnih ali bakteriostatičnih zaščitnih sredstev, je treba upoštevati aseptično tehniko. Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem vizualno podrobno pregledati glede prisotnosti delcev in obarvanja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MabThera 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
EU/1/98/067/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. junij 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 20. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

MabThera 1400 mg raztopina za podkožno injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter vsebuje 120 mg rituksimaba.

Ena viala vsebuje 1400 mg/11,7 ml rituksimaba.

Rituksimab je z genskim inženirstvom pridobljeno himerno mišje/humano monoklonsko protitelo. Je glikozilirani imunoglobulin s humanim IgG1 konstantnim delom in mišjo lahko in težko verigo v variabilnem delu. Protitelo je pridobljeno iz suspenzije kulture celic sesalcev (ovarij kitajskega hrčka) in očiščeno z afinitetno kromatografijo ter ionsko izmenjavo, vključno s specifičnimi postopki inaktivacije in odstranjevanja virusov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

bistra do opalescenčna, brezbarvna do rumenkasta tekočina s pH 5,2 - 5,8 in osmolarnostjo 300 - 400 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo MabThera je indicirano pri odraslih za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma (NHL):

Zdravilo MabThera je indicirano za zdravljenje predhodno nezdravljenih bolnikov s stadijem III in IV folikularnih limfomov v kombinaciji s kemoterapijo.

Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera je indicirano za zdravljenje bolnikov s folikularnimi limfomi, ki se odzovejo na indukcijsko zdravljenje.

Zdravilo MabThera je indicirano za zdravljenje bolnikov s CD20-pozitivnim difuznim velikoceličnim B ne-Hodgkinovim limfomom v kombinaciji s kemoterapijo CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo MabThera je treba dajati pod natančnim nadzorom izkušenega zdravnika in v okolju, kjer so vsi pripomočki za oživljanje nemudoma na voljo (glejte poglavje 4.4).

Pred uporabo zdravila MabThera mora bolnik vedno dobiti premedikacijo, ki obsega antipiretik in antihistaminik, npr. paracetamol in difenhidramin.

Če zdravilo MabThera ni uporabljeno v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje glukokortikoid, je treba razmisliti o premedikaciji z glukokortikoidi.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek podkožne oblike zdravila MabThera za odrasle bolnike je podkožna injekcija fiksnega odmerka 1400 mg ne glede na bolnikovo telesno površino.

Pred začetkom dajanja zdravila MabThera s podkožnimi injekcijami morajo vsi bolniki predhodno prejeti polni odmerek zdravila MabThera v intravenski infuziji z uporabo intravenske oblike zdravila MabThera (glejte poglavje 4.4).

Če bolniki niso mogli dobiti enega polnega odmerka intravenske infuzije zdravila MabThera pred zamenjavo zdravila, morajo nadaljevati s cikli intravenske oblike zdravila MabThera, dokler uspešno ne prejmejo polnega intravenskega odmerka.

Zato je mogoče prehod na podkožno obliko zdravila MabThera opraviti le v drugem ali nadaljnjih ciklih zdravljenja.

Pomembno je preveriti nalepke na zdravilu in tako zagotoviti, da bolnik dobi ustrezno obliko (intravensko ali podkožno) in jakost zdravila, ki mu je bila predpisana.

Podkožna oblika zdravila MabThera ni namenjena intravenski uporabi in se lahko daje le s podkožno injekcijo. Jakost zdravila 1400 mg je namenjena podkožni uporabi le za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma (NHL).

Folikularni ne-Hodgkinov limfom

Zdravljenje s kombinacijo zdravil

Priporočeni odmerek zdravila MabThera v kombinaciji s kemoterapijo za indukcijsko zdravljenje bolnikov s folikularnimi limfomi, ki se predhodno še niso zdravili ali se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali se jim je bolezen ponovila, je: prvi cikel z intravensko obliko zdravila MabThera 375 mg/m² telesne površine, nato nadaljnji cikli s podkožno obliko zdravila MabThera, injiciranega v fiksnem odmerku 1400 mg na cikel do 8 ciklov.

Zdravilo MabThera je treba dajati prvi dan vsakega cikla kemoterapije po uporabi glukokortikoidne sestavine kemoterapije, če jo shema vsebuje.

Vzdrževalno zdravljenje

- Predhodno nezdravljeni folikularni limfomi

Priporočeni odmerek podkožne oblike zdravila MabThera, uporabljenega za vzdrževalno zdravljenje bolnikov s predhodno nezdravljenimi folikularnimi limfomi, ki so se odzvali na indukcijsko zdravljenje, je: 1400 mg na 2 meseca (z začetkom 2 meseca po zadnjem odmerku indukcijskega zdravljenja) do napredovanja bolezni ali največ dve leti (skupaj 12 aplikacij).

- Ponovitev folikularnih limfomov ali neodzivna bolezen

Priporočeni odmerek podkožne oblike zdravila MabThera za vzdrževalno zdravljenje bolnikov s ponovitvijo limfomov ali neodzivno boleznijo, ki so se odzvali na indukcijsko zdravljenje, je: 1400 mg enkrat na 3 mesece (z začetkom 3 mesece po zadnjem odmerku indukcijskega zdravljenja) do napredovanja bolezni ali največ dve leti (skupaj 8 aplikacij).

Difuzni velikocelični B ne-Hodgkinov limfom

Zdravilo MabThera je treba uporabljati v kombinaciji s kemoterapijo CHOP. Priporočeni odmerek je: prvi cikel, intravenska oblika zdravila MabThera: 375 mg/m² telesne površine; temu sledijo nadaljnji cikli s podkožno obliko zdravila MabThera, injiciranega v fiksnem odmerku 1400 mg na cikel. Skupaj: 8 ciklov.

Zdravilo MabThera je treba uporabiti prvi dan vsakega cikla kemoterapije po intravenski infuziji glukokortikoidne sestavine CHOP.

Varnost in učinkovitosti zdravila MabThera v kombinaciji z drugimi kemoterapijami pri difuznem velikoceličnem B ne-Hodgkinovem limfomu nista bili dokazani.

Prilagoditev odmerka med zdravljenjem

Odmerka zdravila MabThera ni priporočljivo zmanjšati. Če zdravilo MabThera uporabimo v kombinaciji s kemoterapijo, je treba uporabiti standardno zmanjšanje odmerkov citostatikov (glejte poglavje 4.8).

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila MabThera pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši

Bolnikom, starim 65 let in več, odmerka ni treba prilagoditi.

Način uporabe

Podkožne injekcije

Podkožno obliko zdravila MabThera 1400 mg se sme dati le podkožno; zdravilo je treba injicirati približno 5 minut. Hipodermično injekcijsko iglo je treba namestiti na brizgo šele tik pred dajanjem zdravila, da bi preprečili možno zamašitev igle.

Podkožno obliko zdravila MabThera je treba injicirati podkožno v trebušno steno. Zdravila se nikdar ne sme injicirati v predele kože, ki je pordela, podpluta, občutljiva, zatrdela; prav tako se ga ne sme injicirati v predele, kjer so na koži znamenja ali brazgotine.

Podatkov o injiciranju v druge dele telesa ni, zato mora biti injiciranje omejeno na trebušno steno.

Med ciklom zdravljenja s podkožno obliko zdravila MabThera je treba druga zdravila za podkožno uporabo po možnosti injicirati na drugih mestih.

Če se injiciranje prekine, ga je mogoče nadaljevati na istem mestu, lahko pa se uporabi tudi drugo mesto, če je to primerno.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali mišje beljakovine, hialuronidazo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivne, hude okužbe (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki so hudo imunsko oslabei.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Informacije v poglavju 4.4 se nanašajo na uporabo podkožne oblike zdravila MabThera za odobreni indikaciji *Zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma* (jakost 1400 mg) in *Zdravljenje kronične limfocitne levkemije* (jakost 1600 mg). Za informacije o drugih indikacijah glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila intravenske oblike zdravila MabThera.

Uporabe podkožne oblike zdravila MabThera v monoterapiji pri bolnikih s stadijem III in IV folikularnih limfomov, ki so neodzivni na kemoterapijo ali se jim je bolezen po kemoterapiji drugič ali že večkrat ponovila, ni mogoče priporočiti, ker varnosti podkožnega dajanja enkrat na teden niso ugotavljali.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija

Uporaba zdravila MabThera je lahko povezana z večjim tveganjem za progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML). Pri bolnikih je treba redno spremljati pojave novih ali poslabšanje nevroloških simptomov ali znakov, ki bi lahko nakazovali na PML. Ob sumu na PML je treba zdravljenje prekiniti, dokler PML ni izključena. Zdravnik mora oceniti bolnika, da bi ugotovil, ali simptomi kažejo na nevrološko disfunkcijo, in če je tako, ali so lahko povezani s PML. Posvet z nevrologom pride v poštev, kot je klinično ustrezno.

V primeru dvoma je smiselno nadaljnje ovrednotenje, vključno z magnetnoresonančno preiskavo (MR), po možnosti s kontrastom, določanjem prisotnosti DNK virusa JC v cerebrospinalni tekočini in ponovno nevrološko oceno.

Zdravnik mora biti še posebno pozoren na simptome, ki nakazujejo na PML in jih bolniki sami morda ne opazijo (npr. kognitivne, nevrološke ali psihiatrične). Bolnikom je treba naročiti, naj o svojem zdravljenju obvestijo partnerja ali skrbnike, ker bodo morda ti opazili simptome, ki se jih bolniki ne zavedajo.

Če se pri bolniku razvije PML, je treba uporabo zdravila MabThera dokončno ukiniti.

Po okrevanju imunskega sistema pri imunsko oslabljenih bolnikih s PML so opazili stabilizacijo ali izboljšanje izida. Ni znano, ali lahko zgodnje odkritje PML in ukinitve zdravljenja z zdravilom MabThera doseže podobno stabilizacijo ali izboljšanje izida.

Reakcije, povezane z infuzijo/dajanjem zdravila

Zdravilo MabThera lahko spremljajo reakcije, povezane z infuzijo/dajanjem zdravila, ki morda nastanejo zaradi sprostitve citokinov in/ali drugih kemičnih mediatorjev. Sindrom sproščanja citokinov je lahko klinično nerazločljiv od akutnih preobčutljivostnih reakcij.

Ta skupina reakcij, ki vključuje sindrom sproščanja citokinov, sindrom razpada tumorja in anafilaktične ter preobčutljivostne reakcije, je opisana spodaj. Reakcije niso specifično povezane s potjo uporabe zdravila MabThera in se lahko pojavijo pri obeh oblikah zdravila.

Hude, z infuzijo povezane reakcije s smrtnim izidom, so bile opisane med obdobjem trženja z intravensko obliko zdravila MabThera; pojavile so se od 30 minut do 2 uri po začetku prve intravenske infuzije zdravila MabThera. Značilni zanje so bili pljučni dogodki in v nekaterih primerih hiter razpad tumorja z značilnostmi sindroma razpada tumorja, poleg zvišane telesne temperature, mrzlice, drgetanja, hipotenzije, urtikarije, angioedema in drugih simptomov (glejte poglavje 4.8).

Za hud sindrom sproščanja citokinov je značilna huda dispneja, ki jo pogosto spremljata bronhospazem in hipoksija, poleg zvišane telesne temperature, mrzlice, drgetanja, urtikarije in angioedema. Ta sindrom ima lahko nekatere značilnosti sindroma razpada tumorja, npr. hiperurikemijo, hiperkaliemijo, hipokalcemijo, hiperfosfatemijo, akutno ledvično odpoved, zvišano laktat-dehidrogenazo (LDH), ter ga lahko spremlja akutna odpoved dihal in smrt. Akutno odpoved dihal lahko spremljajo spremembe, kot je infiltracija pljučnega intersticija ali pljučni edem, vidne na rentgenogramu prsnih organov. Sindrom se pogosto pokaže v eni do dveh urah po začetku prve infuzije. Bolniki z anamnezo pljučne insuficience ali tisti s pljučno tumorsko infiltracijo imajo lahko večje tveganje za slab izid in jih je treba zdraviti posebno pazljivo. Bolnikom, pri katerih se pojavi hud sindrom sproščanja citokinov, je treba infundiranje nemudoma prekiniti (glejte poglavje 4.2) in dobiti morajo agresivno simptomatsko zdravljenje. Ker lahko uvodnemu izboljšanju kliničnih simptomov sledi poslabšanje, je treba takšne bolnike skrbno spremljati, dokler sindrom razpada tumorja in pljučna

infiltracija ne mineta oziroma dokler nista izključena. Nadaljnje zdravljenje bolnikov je po popolnem izginotju znakov in simptomov redko povzročilo ponoven hud sindrom sproščanja citokinov.

Bolnike z velikim tumorskim bremenom ali velikim številom ($\geq 25 \times 10^9/l$) malignih celic v krvnem obtoku, ki imajo morda večje tveganje za posebno hud sindrom sproščanja citokinov, je treba zdraviti izjemno pazljivo. Med celotnim trajanjem prve infuzije jih je treba natančno opazovati. Pri takšnih bolnikih pride v poštev manjša hitrost infundiranja že pri prvi infuziji ali razdelitev odmerka na dva dni v prvem ciklu in tudi vseh nadaljnjih ciklih, če je število limfocitov še vedno večje od $25 \times 10^9/l$.

Po intravenskem dajanju beljakovin so opisane anafilaktične in druge preobčutljivostne reakcije. V primerjavi s sindromom sproščanja citokinov se prave preobčutljivostne reakcije praviloma pojavijo že v nekaj minutah po začetku infundiranja. Zdravila za zdravljenje preobčutljivostnih reakcij, npr. adrenalin, antihistaminiki in glukokortikoidi, morajo biti nemudoma na voljo, če bi se med dajanjem zdravila MabThera pojavile alergijske reakcije. Klinična manifestacija anafilakse je lahko podobna manifestaciji sindroma sproščanja citokinov (opisano zgoraj). O preobčutljivostnih reakcijah so poročali redkeje kot o reakcijah zaradi sproščanja citokinov.

Dodatne reakcije, o katerih so poročali v nekaterih primerih, so miokardni infarkt, atrijska fibrilacija, pljučni edem in akutna reverzibilna trombocitopenija.

Ker se med aplikacijo zdravila MabThera lahko pojavi hipotenzija, je treba premisliti o tem, da bi 12 ur pred dajanjem zdravila MabThera bolnik prenehal jemati zdravila proti visokemu krvnemu tlaku.

Z infuzijo povezane neželene reakcije vseh vrst so opazili pri 77 % bolnikov, ki so se zdravili z intravensko obliko zdravila MabThera (vključno s sindromom sproščanja citokinov, ki sta ga spremljala hipotenzija in bronhospazem pri 10 % bolnikov), glejte poglavje 4.8. Ti simptomi običajno izginejo po prekinitvi infuzije zdravila MabThera in uporabi antipiretika, antihistaminika in v nekaterih primerih kisika, fiziološke raztopine intravensko ali bronhodilatatorja ter po potrebi glukokortikoidov. V zvezi s hudimi neželenimi učinki glejte zgornji opis sindroma sproščanja citokinov.

Z dajanjem zdravila povezane reakcije so zabeležili pri do 50 % bolnikov, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli podkožno obliko zdravila MabThera. Te reakcije so se pojavile v 24 urah po podkožnem injiciranju in so obsegale predvsem eritem, srbenje, izpuščaj in reakcije na mestu injiciranja, npr. bolečine, oteklost in pordelost. Na splošno so bile blage do zmerno (1. ali 2. stopnje) in prehodne (glejte poglavje 4.8).

Lokalne kožne reakcije so bile v kliničnih preskušanjih pri prejemnikih podkožne oblike zdravila MabThera pogoste. Med simptomi in znaki so bili bolečine, oteklost, zatrdelost, krvavitev, eritem, srbenje in izpuščaj (glejte poglavje 4.8). Nekatere lokalne kožne reakcije so se pojavile več kot 24 ur po podkožni uporabi zdravila MabThera. Večina lokalnih kožnih reakcij po uporabi podkožne oblike zdravila MabThera je bila blagih ali zmernih in so minile brez posebnega zdravljenja.

Pred začetkom dajanja podkožnih injekcij zdravila MabThera mora bolnik vedno dobiti polni odmerek zdravila MabThera v intravenski infuziji z uporabo intravenske oblike zdravila MabThera. V prvem ciklu zdravljenja je na splošno največje tveganje za pojav reakcij, povezanih z dajanjem zdravila. Začetek zdravljenja z intravensko infuzijo zdravila MabThera omogoča boljše obvladovanje takšnih reakcij, ker je intravensko infuzijo mogoče upočasniti ali končati.

Če bolniki niso mogli dobiti enega polnega odmerka intravenske infuzije zdravila MabThera pred zamenjavo, morajo nadaljevati s cikli intravenske oblike zdravila MabThera, dokler uspešno ne prejmejo polnega intravenskega odmerka. Zato je mogoče prehod na podkožno obliko zdravila MabThera opraviti le v drugem ali nadaljnjih ciklih zdravljenja.

Tako kot intravensko obliko je treba tudi podkožno obliko zdravila MabThera dajati v okolju, kjer so vsi pripomočki za oživljanje nemudoma na voljo, ter pod natančnim nadzorom izkušenega zdravnika. Pred vsakim odmerkom podkožne oblike zdravila MabThera mora bolnik vedno dobiti premedikacijo, ki obsega analgetik/antipiretik in antihistaminik. V poštev pride tudi premedikacija z glukokortikoidi.

Bolnika je treba opazovati vsaj 15 minut po podkožni uporabi zdravila MabThera. Pri bolnikih, ki imajo večje tveganje za preobčutljivostne reakcije, je morda primeren daljši čas opazovanja.

Bolnikom je treba naročiti, naj se nemudoma obrnejo na lečečega zdravnika, če se jim kadar koli po uporabi zdravila pojavijo simptomi, ki nakazujejo hudo preobčutljivost ali sindrom sproščanja citokinov.

Srčne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom MabThera, so se pojavili angina pectoris, motnje srčnega ritma (npr. atrijska undulacija in fibrilacija), srčno popuščanje in/ali miokardni infarkt. Zato je treba bolnike z anamnezo srčne bolezni in/ali kardiotske kemoterapije skrbno nadzorovati.

Hematološka toksičnost

Čeprav zdravilo MabThera pri samostojnem zdravljenju ne deluje mielosupresivno, je potrebna previdnost pri bolnikih, ki imajo število nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ in/ali trombocitov $< 75 \times 10^9/l$. Kliničnih izkušenj v tej populaciji je namreč malo. Zdravilo MabThera so uporabili pri 21 bolnikih po avtologni transplantaciji kostnega mozga in pri drugih rizičnih skupinah, pri katerih je pričakovano zmanjšano delovanje kostnega mozga, ne da bi se pojavila mielotoksičnost.

Med zdravljenjem z zdravilom MabThera je treba redno kontrolirati celotno krvno sliko, vključno s številom nevtrofilcev in trombocitov.

Okužbe

Med zdravljenjem z zdravilom MabThera se lahko pojavijo resne okužbe, vključno s smrtnimi (glejte poglavje 4.8). Zdravila MabThera se ne sme dajati bolnikom z aktivno, hudo okužbo (npr. tuberkulozo, sepsa ali oportunističnimi okužbami, glejte poglavje 4.3).

Pri odločanju za uporabo zdravila MabThera morajo biti zdravniki previdni pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih okužb ali s sočasnimi boleznimi, zaradi katerih so lahko dodatno nagnjeni k resnim okužbam (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MabThera, so poročali o reaktivaciji virusa hepatitisa B, vključno s fulminantnim hepatitisom s smrtnim izidom. Večina teh bolnikov je hkrati prejela tudi citotoksično kemoterapijo. Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom MabThera narediti presejalni test na virus hepatitisa B. To vključuje najmanj določanje statusa HBsAg in HBcAb, ki ju lahko dopolnimo z ostalimi primernimi označevalci v skladu z lokalnimi smernicami. Bolniki z aktivno boleznijo, ki jo povzroči virus hepatitisa B, se ne smejo zdraviti z zdravilom MabThera. Bolniki s pozitivno serologijo na hepatitis B (HBsAg ali HBcAb) se morajo pred začetkom zdravljenja posvetovati s specialistom za jetrna obolenja. Te bolnike je treba za preprečitev reaktivacije virusa hepatitisa B spremljati in obravnavati v skladu z lokalnimi kliničnimi standardi.

V obdobju trženja so bili med uporabo zdravila MabThera pri zdravljenju NHL opisani zelo redki primeri PML (glejte poglavje 4.8). Večina bolnikov je prejela rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo ali v okviru presaditve krvotvornih matičnih celic.

Po uporabi rituksimaba so poročali o primerih enterovirusnega meningoencefalitisa, vključno s smrtnimi izidi.

Lažno negativen izvid serološkega testiranja za dokazovanje okužb
Pri bolnikih s simptomi, ki kažejo na redko nalezljivo bolezen, npr. virus Zahodnega Nila ali nevroboreliozo, je treba zaradi nevarnosti lažno negativnega izvida serološkega testiranja za dokazovanje okužb razmisliti o alternativnih diagnostičnih postopkih.

Imunizacija

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi po zdravljenju z zdravilom MabThera pri bolnikih z NHL niso proučevali in cepljenje z živimi virusnimi cepivi ni priporočljivo. Bolniki, ki prejemajo zdravilo MabThera, lahko dobijo mrtva cepiva, vendar je lahko odgovor nanje zmanjšan. V nerandomizirani študiji so bolniki, ki so prejeli samostojno zdravljenje z zdravilom MabThera ob ponovitvi nizkomalignega NHL, v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami, ki niso prejele zdravila, v manjšem deležu odgovorili na cepljenje s cepivom proti tetanusu (recall antigen) (16 % v primerjavi z 81 %) in neoantigenom KLH (Keyhole Limpet Haemocyanin) (4 % v primerjavi s 69 % ob določanju > 2-kratnega povečanja titra protiteles).

Povprečni predterapevtski titri protiteles proti naboru antigenov (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, mumps, rdečke, norice) so se ohranili najmanj 6 mesecev po zdravljenju z zdravilom MabThera.

Kožne reakcije

Opisane so bile hude kožne reakcije, npr. toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) in Stevens-Johnsonov sindrom, ki so se v nekaterih primerih končali s smrtjo (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi tak neželen učinek z možno povezavo z zdravilom MabThera, je treba zdravljenje trajno ukiniti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Trenutno je le malo podatkov o mogočih medsebojnih učinkih zdravil pri uporabi zdravila MabThera.

Sočasna uporaba zdravila MabThera ni vplivala na farmakokinetiko fludarabina ali ciklofosfamida. Tudi fludarabin in ciklofosamid nista imela opaznega učinka na farmakokinetiko zdravila MabThera.

Bolniki s prisotnimi humanimi protimišji protitelesi (HAMA - human anti-mouse antibody) ali protitelesi proti zdravilu (ADA - human anti-drug antibody) imajo lahko alergijske ali preobčutljivostne reakcije, če jih zdravimo z drugimi diagnostičnimi ali terapevtskimi monoklonskimi protitelesi.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 7,02 mg polisorbata 80 v eni 15-ml viali, kar je enako 0,6 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija za moške in ženske

Rituksimab se v telesu bolnikov z zmanjšanim številom celic B zadržuje dolgo. Zato morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom MabThera in še 12 mesecev po njem uporabljati učinkovita kontracepcijska sredstva.

Nosečnost

Imunoglobulini IgG lahko prehajajo skozi placentno pregrado.

V kliničnih preskušanjih niso proučevali števila celic B pri novorojenčkih mater, zdravljenih z zdravilom MabThera. Za nosečnice ni zadostnih in dobro nadzorovanih podatkov iz študij. Pri

nekaterih dojenčkah, katerih matere so med nosečnostjo prejemale zdravilo MabThera, pa so poročali o prehodnem zmanjšanju števila celic B in limfocitopeniji. Podobne učinke so opazili v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3). Zato nosečnice ne smejo prejemati zdravila MabThera, razen če je pričakovana korist večja od možnega tveganja.

Dojenje

Omejeni podatki o izločanju rituksimaba v materino mleko kažejo na zelo nizke koncentracije rituksimaba v materinem mleku (relativni odmerek pri dojenčkih manjši od 0,4 %). Opisanih je nekaj primerov spremljanja dojenčkov, ki so imeli normalno rast in razvoj do 2 let. Ker so ti podatki omejeni in dolgoročni izidi dojenih otrok niso znani, dojenje med zdravljenjem z rituksimabom in optimalno še 6 mesecev ni priporočljivo.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov rituksimaba ali rekombinantne humane hialuronidaze (rHuPH20) na reproduktivne organe.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila MabThera na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli, čeprav opisano farmakološko delovanje in doslej poročani neželeni učinki kažejo, da zdravilo MabThera nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Informacije v tem poglavju se nanašajo na uporabo zdravila MabThera v onkologiji. Za informacije v zvezi z avtoimunskimi indikacijami glejte SmPC intravenske oblike zdravila MabThera.

Povzetek varnostnih značilnosti

Med programom razvoja je bil varnostni profil podkožne oblike zdravila MabThera podoben kot pri intravenski obliki; izjema so bile lokalne kožne reakcije. Lokalne kožne reakcije, vključno z reakcijami na mestu injiciranja, so bile pri bolnikih, ki so prejemali podkožno obliko zdravila MabThera, zelo pogoste. V kliničnem preskušanju faze III SABRINA (BO22334) je do 20 % bolnikov, ki so prejemali podkožno obliko zdravila MabThera, navedlo lokalne kožne reakcije. Najpogostejše lokalne kožne reakcije v skupini bolnikov, ki so prejemali podkožno obliko zdravila MabThera, so bile eritem na mestu injiciranja (13 %), bolečina na mestu injiciranja (7 %) in edem na mestu injiciranja (4 %). Neželeni dogodki, ki so se pojavili po podkožni uporabi, so bili blagi ali zmerni, razen pri enem bolniku, pri katerem so po prvi podkožni uporabi zdravila MabThera (2. cikel) poročali o lokalni kožni reakciji 3. stopnje intenzivnosti (izpuščaj na mestu injiciranja). Lokalne kožne reakcije katere koli stopnje so bile v skupini bolnikov, ki so prejemali podkožno obliko zdravila MabThera, najpogostejše med prvim ciklom zdravljenja s podkožno obliko (2. cikel). Temu je po pogostnosti sledil drugi cikel, z nadaljnjimi injiciranjem je incidenca upadla.

Neželene reakcije, o katerih so poročali pri uporabi podkožne oblike zdravila MabThera

Tveganje za akutne reakcije, povezane z dajanjem podkožne oblike zdravila MabThera, so ocenili v dveh odprtih preskušanjih, ki sta zajeli bolnike s folikularnimi limfomi med indukcijskim in vzdrževalnim zdravljenjem (SABRINA, BO22334) in samo med vzdrževalnim zdravljenjem (SparkThera, BP22333). V preskušanju SABRINA so pri dveh bolnikih (2 %) po uporabi podkožne oblike zdravila MabThera zabeležili hude reakcije (≥ 3 . stopnje), povezane z dajanjem zdravila. To sta bila neželena dogodka 3. stopnje: izpuščaj na mestu injiciranja in suhost ust. V preskušanju SparkThera niso zabeležili hudih reakcij, povezanih z dajanjem zdravila.

Neželene reakcije, opisane med uporabo intravenske oblike zdravila MabThera

Izkušnje pri ne-Hodgkinovem limfomu in kronični limfocitni levkemiji

Celotni varnostni profil zdravila MabThera pri ne-Hodgkinovem limfomu in kronični limfocitni levkemiji (KLL) temelji na podatkih bolnikov iz kliničnih preskušanj in iz nadzora med obdobjem trženja. Ti bolniki so prejeli zdravilo MabThera kot samostojno zdravljenje (kot indukcijsko zdravljenje ali vzdrževalno zdravljenje po indukcijskem zdravljenju) ali v kombinaciji s kemoterapijo.

Najpogostejše opaženi neželeni učinek pri prejemnikih zdravila MabThera so bile z infuzijo povezane reakcije, ki so se pri večini bolnikov pojavile med prvo infuzijo. Incidenca simptomov, povezanih z infuzijo, se z nadaljnjimi infuzijami bistveno zmanjšuje in je po osmih odmerkih zdravila MabThera manjša kot 1 %.

Okužbe (predvsem bakterijske in virusne) so v kliničnih preskušanjih opazili pri 30–55 % bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom in pri 30–50 % bolnikov s KLL.

Najpogostejše zabeleženi ali opaženi resni neželeni učinki so bili:

- z infuzijo povezane reakcije (vključno s sindromom sproščanja citokinov, sindromom razpada tumorja), glejte poglavje 4.4;
- okužbe, glejte poglavje 4.4;
- kardiovaskularne bolezni, glejte poglavje 4.4.

Med drugimi resnimi neželenimi učinki so poročali tudi o reaktivaciji virusa hepatitisa B in o PML (glejte poglavje 4.4).

Pogostnost neželenih učinkov, zabeleženih med samostojnim zdravljenjem z zdravilom MabThera ali v kombinaciji s kemoterapijo, je povzeta v preglednici 1. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, ki so jih opazili samo po prihodu zdravila na trg in za katere pogostnosti ni mogoče oceniti, so navedeni pod neznano pogostnostjo; glejte opombe.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 1. Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi preskušnji ali med nadzorom v obdobju trženja pri bolnikih z NHL in KLL, ki so se zdravili z zdravilom MabThera kot samostojnim/vzdrževalnim zdravljenjem ali v kombinaciji s kemoterapijo

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	bakterijske okužbe, virusne okužbe, *bronhitis	sepsa, *pljučnica, *febrilna okužba, *herpes zoster, *okužbe dihal, glivične okužbe, okužbe neznane etiologije, *akutni bronhitis, *sinuzitis, hepatitis B ¹		resna virusna okužba ² , s <i>pneumocystis jirovecii</i> povzročena pljučnica	progresivna multifokalna levkoencefalopatija	enterovirusni meningoencefalitis ^{2,3}

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija, levkopenija, +febrilna nevtropenija, +trombocitopenija	anemija, +pancitopenija, +granulocitopenija	motnje koagulacije, aplastična anemija, hemolitična anemija, limfadenopatija		prehodno zvečanje koncentracije IgM v serumu ⁴	pozna nevtropenija ⁴
Bolezni imunskega sistema	z infuzijo povezane reakcije ⁵ , angioedem	preobčutljivost		anafilaksija	sindrom lize tumorja, sindrom sproščanja citokinov ⁵ , serumska bolezen	z infuzijo povezana akutna reverzibilna trombocitopenija ⁵
Presnovne in prehranske motnje		hiperglikemija, zmanjšanje telesne mase, periferni edem, edem obraza, zvišanje LDH, hipokalcemija				
Psihiatrične motnje			potrtost, živčnost			
Bolezni živčevja		parestezije, hipestezija, agitiranost, nespečnost, vazodilatacija, omotica, anksioznost	dizgevizija		periferna nevropatija, paraliza obraznega živca ⁶	kranialna nevropatija, poslabšanje drugih čutov ⁶
Očesne bolezni		motnje solzenja, konjunktivitis			hudo poslabšanje vida ⁶	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus, bolečine v ušesu				poslabšanje sluha ⁶
Srčne bolezni		+miokardni infarkt ^{5,7} , aritmija, +atrijska fibrilacija, tahikardija, +srčna bolezen	+odpoved levega prekata, +supraventrikularna tahikardija, +ventrikularna tahikardija, +angina pectoris, +ishemija miokarda, bradikardija	hude srčne bolezni ^{5,7}	srčno popuščanje ^{5,7}	
Žilne bolezni		hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija			vaskulitis (pretežno kožni), levkocitoklastični vaskulitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem ⁵ , bolezen dihal, bolečina v prsnem košu, dispneja, izrazitejši kašelj, rinitis	astma, bronchiolitis obliterans, bolezen pljuč, hipoksija	intersticijska bolezen pljuč ⁸	odpoved dihal ⁵	infiltracija pljuč

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, disfagija, stomatitis, zaprtost, dispepsija, neješčnost, draženje žrela	povečanje trebuha		perforacija prebavil ⁸	
Bolezni kože in podkožja	srbenje, izpuščaj, ⁺ alopecija	urtikarija, znojenje, nočno znojenje, ⁺ bolezen kože			hude bulozne kožne reakcije, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) ⁸	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		hipertonija, mialgija, artralgijska bolečina v hrbtu, bolečina v vratu, bolečina				
Bolezni sečil					ledvična odpoved ⁵	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura, mrzlica, astenija, glavobol	tumorska bolečina, zardevanje, splošno slabo počutje, prehladni sindrom, ⁺ utrujenost, ⁺ drgetanje, ⁺ odpoved več organov ⁵	bolečina na mestu infundiranja			
Preiskave	zmanjšanje koncentracije IgG					

Pri vsakem izrazu so pri določitvi pogostnosti upoštevali neželene učinke vseh stopenj (od blage do hude), razen za izraze, označene s "+", kjer so pri določitvi pogostnosti upoštevali le hude neželene učinke (≥ 3. stopnja po lestvici skupnih meril toksičnosti Nacionalnega inštituta za raka (NCI common toxicity criteria)). Navedena je samo največja pogostnost, ugotovljena v preskušanjih.

¹ Vključuje reaktivacijo in primarne okužbe; pogostnost temelji na režimu R-FC pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila, ali pri neodzivnih bolnikih.

² Glejte tudi poglavje okužbe spodaj.

³ Opaženo med spremljanjem po prihodu zdravila na trg.

⁴ Glejte tudi poglavje hematološki neželeni učinki spodaj.

⁵ Glejte tudi poglavje reakcije, povezane z infuzijo, spodaj. Redko so poročali o smrtnih primerih.

⁶ Znaki in simptomi kranialne nevropatije. Pojavili so se različno, tudi do nekaj mesecev po končanem zdravljenju z zdravilom MabThera.

⁷ Opaženi v glavnem pri bolnikih z obstoječimi boleznimi srca in/ali kardiotoksično kemoterapijo ter pretežno v zvezi z reakcijami, povezanimi z infuzijo.

⁸ Vključujejo smrtne primere.

Naslednji izrazi so bili med kliničnimi preskušnji zabeleženi kot neželeni učinki, a so imeli v skupinah, ki so prejemale zdravilo MabThera, podobno ali nižjo incidenco kot v kontrolnih skupinah: hematotoksičnost, nevtropenična okužba, okužba sečil, senzorična motnja, pireksija.

O znakih in simptomih, ki bi lahko nakazovali reakcije, povezane z infuzijo, so poročali pri več kot 50 % bolnikov v kliničnih preskušanjih, v katerih so uporabljali intravensko obliko zdravila MabThera; večinoma so jih opazili med prvo infuzijo, po navadi v prvih dveh urah. Ti simptomi so bili navadno zvišana telesna temperatura, mrzlica in drgetanje. Med drugimi simptomi so bili pordevanje, angioedem, bronhospazem, bruhanje, navzea, urtikarija/izpuščaj, utrujenost, glavobol, draženje žrela, rinitis, srbenje, bolečina, tahikardija, hipertenzija, hipotenzija, dispneja, dispepsija,

astenija in značilnosti sindroma razpada tumorja. Hude reakcije, povezane z infuzijo (npr. bronhospazem, hipotenzija), so se pojavile pri do 12 % bolnikov. V nekaterih primerih so poročali tudi o miokardnem infarktu, atrijski fibrilaciji, pljučnem edemu in akutni reverzibilni trombocitopeniji. Poslabšanje obstoječih bolezenskih stanj srca, kot je angina pectoris ali kongestivno srčno popuščanje, ali hude srčne bolezni (srčno popuščanje, miokardni infarkt, atrijska fibrilacija), pljučni edem, odpoved več organov, sindrom razpada tumorja, sindrom sproščanja citokinov, ledvična odpoved in odpoved dihal, so se pri bolnikih pojavili z nižjo ali neznano pogostnostjo. Incidenca simptomov in znakov, povezanih z infuzijo, se je z nadaljnjimi intravenskimi infuzijami precej zmanjšala in je bila do osmega cikla zdravljenja z zdravilom MabThera < 1 %.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

Zdravilo MabThera je pri 70 do 80 % bolnikov povzročilo zmanjšanje števila celic B, z zmanjšanjem koncentracije imunoglobulinov v serumu pa je bilo povezano le malo primerov.

V randomiziranih študijah so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MabThera, opazili večjo incidenco lokaliziranih okužb s kandido in herpesom zostrom. Pri 4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo MabThera kot samostojno zdravljenje, so opazili hude okužbe. V primerjavi z opazovano skupino so med največ dveletnim vzdrževalnim zdravljenjem z zdravilom MabThera opazili večjo pogostnost okužb na splošno, vključno z okužbami 3. ali 4. stopnje. Pri okužbah, o katerih so poročali med dveletnim zdravljenjem, kumulativne toksičnosti ni bilo. Poleg tega so med zdravljenjem z zdravilom MabThera opisane druge resne virusne okužbe, bodisi novonastale, ponovitve ali poslabšanja; nekatere so bile smrtne. Večina bolnikov je prejela zdravilo MabThera v kombinaciji s kemoterapijo ali v okviru presaditve krvotvornih matičnih celic. Primeri teh resnih virusnih okužb so okužbe, ki jih povzročajo herpesvirusi (citomegalovirus, virus varicela zoster in virus herpes simpleks), virus JC (progresivna multifokalna levkoencefalopatija), enterovirus (meningoencefalitis) in virus hepatitisa C (glejte poglavje 4.4). O smrtnih primerih PML, do katerih je prišlo po napredovanju bolezni in ponovnem zdravljenju, so poročali tudi v kliničnih preskušanjih. Poročali so o reaktivaciji virusa hepatitisa B, večinoma pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MabThera v kombinaciji s citotoksično kemoterapijo. Pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom, ki so se zdravili z zdravilom MabThera, so opazili napredovanje Kaposijevega sarkoma. Ti primeri so se pojavili pri neodobrenih indikacijah, večina bolnikov je bila HIV-pozitivna.

Hematološki neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih z zdravilom MabThera kot samostojnim zdravilom, ki so ga bolniki prejeli 4 tedne, so se pri manjšem številu bolnikov pojavile hematološke nepravilnosti, ki pa so bile običajno blage in reverzibilne. Huda nevtropenija (3. ali 4. stopnje) se je pojavila pri 4,2 % bolnikov, anemija pri 1,1 % in trombocitopenija pri 1,7 % bolnikov. Incidenca levkopenije in nevtropenije 3. ali 4. stopnje sta bili v skupini, ki je prejela vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera do 2 eti, višja (levkopenija: 5 %, nevtropenija: 10 %) kot v opazovani skupini (levkopenija: 2 %, nevtropenija: 4 %). Incidenca trombocitopenije je bila nizka (< 1 % 3. ali 4. stopnje) in se med zdravljenima skupinama ni razlikovala. Med zdravljenjem v študijah zdravila MabThera v kombinaciji s kemoterapijo sta bili 3. ali 4. stopnja levkopenije (R-CHOP 88 % v primerjavi s CHOP 79 %) in nevtropenije (R-CVP 24 % v primerjavi s CVP 14 %; R-CHOP 97 % v primerjavi s CHOP 88 %) po navadi pogostejši kot s kemoterapijo samo. Toda višje incidence nevtropenije pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MabThera v kombinaciji s kemoterapijo, ni spremljala višja incidenca infekcijskih in parazitskih bolezni kot pri bolnikih, zdravljenih samo s kemoterapijo. Incidenca anemije se ni razlikovala. Poročali so o posameznih primerih pozne nevtropenije, ki se je pojavila več kot 4 tedne po zadnji infuziji zdravila MabThera.

Pri bolnikih z Waldenstromovo makroglobulinemijo so v študijah z zdravilom MabThera po začetku zdravljenja opazili prehodna zvišanja koncentracij IgM v serumu, kar pa je lahko povezano s hiperviskoznostjo in sorodnimi simptomi. Prehodna zvišanja IgM so se običajno vrnila vsaj na raven pred zdravljenjem v 4 mesecih.

Kardiovaskularni neželeni učinki

O kardiovaskularnih neželenih učinkih so med kliničnimi preskušnji zdravila MabThera kot samostojnega zdravila poročali pri 18,8 % bolnikov. Najpogosteje so poročali o hipotenziji in hipertenziji. Med infuzijo sta se pojavili tudi aritmija 3. ali 4. stopnje (vključno z ventrikularno in supraventrikularno tahikardijo) in angina pectoris. Med vzdrževalnim zdravljenjem je bila incidenca srčnih bolezni 3. ali 4. stopnje med bolniki, zdravljenimi z zdravilom MabThera, in opazovano skupino primerljiva. O resnih neželenih učinkih, povezanih s srcem (vključno z atrijsko fibrilacijo, miokardnim infarktom, popuščanjem levega prekata, ishemijo miokarda), so poročali pri 3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo MabThera in pri manj kot 1 % bolnikov v opazovani skupini. V študijah z zdravilom MabThera v kombinaciji s kemoterapijo je bila incidenca motenj srčnega ritma 3. ali 4. stopnje, predvsem supraventrikularnih aritmij, kot sta tahikardija in atrijska fibrilacija/undulacija, višja v skupini R-CHOP (14 bolnikov, 6,9 %) kot pa v skupini CHOP (3 bolniki, 1,5 %). Vse motnje srčnega ritma so se pojavile v povezavi z infuzijo zdravila MabThera ali pa so bile povezane s predispozicijskimi stanji, kot so zvišana telesna temperatura, okužba, akutni miokardni infarkt ali predhodna respiratorna ali kardiovaskularna bolezen. Incidenca preostalih srčnih dogodkov 3. in 4. stopnje (vključno s srčnim popuščanjem, miokardno boleznijo in manifestacijami koronarne bolezni) se med skupinama R-CHOP in CHOP ni razlikovala.

Dihala

Poročali so o primerih intersticijske bolezni pljuč, nekateri so bili smrtni.

Nevrološki neželeni učinki

Med obdobjem zdravljenja (faza indukcijskega zdravljenja, ki je obsegalo R-CHOP vsaj osem ciklov), so se pri štirih bolnikih (2 %), zdravljenih z R-CHOP, ki so vsi imeli kardiovaskularne dejavnike tveganja, med prvim ciklom zdravljenja pojavili trombembolični cerebrovaskularni dogodki. Incidenca drugih trombemboličnih dogodkov se med terapevtskima skupinama ni razlikovala. Nasprotno pa so se cerebrovaskularni dogodki pojavili pri treh bolnikih (1,5 %) v skupini CHOP, vsi med obdobjem spremljanja.

Poročali so o primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) oziroma sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS - reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Med znaki in simptomi so bili motnje vida, glavobol, konvulzije in motnje zavesti s spremljajočo hipertenzijo ali brez nje. Diagnozo PRES/RPLS je treba potrditi s slikanjem možganov. Pri primerih PRES/RPLS, o katerih so poročali, so bili prisotni znani dejavniki tveganja za PRES/RPLS, vključno z bolnikovo osnovno boleznijo, hipertenzijo, imunosupresivnim zdravljenjem in/ali kemoterapijo.

Bolezni prebavil

Perforacijo prebavil, ki je v nekaterih primerih povzročila smrt, so opazili pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MabThera za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma. V večini teh primerov so zdravilo MabThera uporabili skupaj s kemoterapijo.

Koncentracija IgG

V kliničnem preskušanju za oceno vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom MabThera pri ponovitvi folikularnih limfomov ali neodzivni bolezni je bila mediana koncentracije IgG po indukcijskem zdravljenju pod spodnjo mejo normalne vrednosti (SMN) (< 7 g/l) tako v opazovani skupini kot v skupini z zdravilom MabThera. V opazovani skupini se je mediana koncentracije IgG postopno povečevala nad spodnjo mejo normalne vrednosti, v skupini, ki je prejela zdravilo MabThera pa je ostala nespremenjena. Delež bolnikov s koncentracijo IgG pod spodnjo mejo normalne vrednosti je bil med 2-letnim zdravljenjem približno 60 % v skupini, ki je prejela zdravilo MabThera, v opazovani skupini pa se je zmanjšal (36 % po dveh letih).

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko sta bila opisana toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) ali Stevens-Johnsonov sindrom, v nekaterih primerih s smrtnim izidom.

Podskupine bolnikov – samostojno zdravljenje z zdravilom MabThera

Starejši bolniki (65 let in več)

Incidenca neželenih učinkov vseh stopenj ter učinkov 3. ali 4. stopnje je bila pri starejših bolnikih podobna kot pri mlajših (pod 65 let).

Obsežna bolezen

Bolniki z obsežno boleznijo so imeli višjo incidenco neželenih učinkov (3. ali 4. stopnje) kot bolniki brez obsežne bolezni (25,6 % v primerjavi s 15,4 %). Incidenca neželenih učinkov katere koli stopnje je bila v obeh skupinah podobna.

Ponovno zdravljenje

Odstotek bolnikov, pri katerih so se po ponovnem zdravljenju z zdravilom MabThera pojavili neželeni učinki, je bil podoben kakor po prvem zdravljenju (za neželene učinke katere koli stopnje in 3. ali 4. stopnje).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih preskušanj pri človeku je le malo izkušenj z odmerki, večjimi od odobrenega odmerka intravenske oblike zdravila MabThera. Največji do zdaj preizkušen intravenski odmerek zdravila MabThera pri človeku je 5000 mg (2250 mg/m²), preizkušen v študiji povečevanja odmerka pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo. Pri tem niso zaznali nobenih novih varnostnih signalov.

Pri bolnikih, pri katerih pride do prevelikega odmerjanja, je treba infundiranje nemudoma prekiniti; bolnike pa skrbno nadzorovati.

V preskušanju s podkožno obliko zdravila MabThera SABRINA (BO22334) so trem bolnikom podkožno obliko zdravila pomotoma dali intravensko do maksimalnega odmerka rituksimaba 2780 mg, a brez škodljivih učinkov.

Bolnike, pri katerih pride do prevelikega odmerjanja ali napake, povezane z zdravilom, je treba skrbno nadzorovati.

Med obdobjem trženja je bilo opisanih pet primerov prevelikega odmerjanja zdravila MabThera. V treh primerih niso poročali o nobenem neželenem dogodku. Dva opisana neželena dogodka sta bila gripi podobni simptomi (pri odmerku 1,8 g rituksimaba) in odpoved dihal s smrtnim izidom (pri odmerku 2 g rituksimaba).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, oznaka ATC: L01FA01.

Podkožna oblika zdravila MabThera vsebuje rekombinantno humano hialuronidazo (rHuPH20). To je encim, ki se uporablja za povečanje disperzije in absorpcije hkrati uporabljenih snovi, danih podkožno.

Mehanizem delovanja

Rituksimab se veže specifično na transmembranski antigen, CD20, neglikozilirani fosfoprotein, ki se nahaja na limfocitih pre-B in dozorelih limfocitih B. Antigen je izražen pri > 95 % vseh B-celičnih ne-Hodgkinovih limfomov.

CD20 najdemo tako na običajnih kot na malignih celicah B, vendar ne na matičnih krvotvornih celicah, pro-B-celicah, normalnih plazmatkah ali drugem normalnem tkivu. Po vezavi s protitelesom ne vstopa v notranjost celice, niti se ne odcepi s celične površine. CD20 ne kroži v plazmi kot prosti antigen in zato ne tekmuje za vezavo na protitelo.

Domena rituksimaba Fab se veže na antigen CD20 na B-limfocitih in prek domene Fc sproži imunska dogajanja, ki privedejo do razgradnje celic B. Mogoča mehanizma celične razgradnje sta od komplementa odvisna citotoksičnost (CDC - complement-dependent cytotoxicity), ki je posledica vezave C1q, in od protiteles odvisna celična citotoksičnost (ADCC - antibody-dependent cellular cytotoxicity), ki jo posreduje eden ali več receptorjev Fc γ na površini granulocitov, makrofagov ali naravnih celic ubijalk. Vezava rituksimaba na antigen CD20 na limfocitih B povzroči celično smrt v procesu apoptoze.

Farmakodinamični učinki

Število perifernih celic B se je po dokončanju prvega odmerka zdravila MabThera zmanjšalo pod normalno vrednost. Pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hematoloških malignih bolezni, so se celice B začele obnavljati v 6 mesecih zdravljenja, njihovo število pa se je v splošnem vrnilo v normalno stanje v 12 mesecih po končanem zdravljenju, pri nekaterih bolnikih pa je lahko trajalo dlje (mediani čas okrevanja je bil do 23 mesecev po indukcijskem zdravljenju). Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so takojšen upad števila celic B v periferni krvi opazili po dveh infuzijah 1000 mg zdravila MabThera v presledku 14 dni. Število perifernih celic B se je začelo povečevati od 24. tedna in znake ponovne populacije so opazili pri večini bolnikov do 40. tedna ne glede na to, ali so zdravilo MabThera prejeli kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z metotreksatom.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična učinkovitost in varnost podkožne oblike zdravila MabThera pri ne-Hodgkinovem limfomu

Klinična učinkovitost in varnost podkožne oblike zdravila MabThera pri ne-Hodgkinovem limfomu temeljijo na podatkih kliničnega preskušanja faze III (SABRINA, BO22334) pri bolnikih s folikularnimi limfomi in preskušanja faze Ib za določanje/potrditve odmerka (SparkThera, BP22333) pri bolnikih s folikularnimi limfomi. Izsledki preskušanja BP22333 so predstavljeni v poglavju 5.2.

Preskušanje BO22334 (SABRINA)

Pri bolnikih s predhodno še nezdravljenimi folikularnimi limfomi so izvedli dvostopenjsko, mednarodno, multicentrično, randomizirano, kontrolirano, odprto preskušanje faze III. Namenjeno je bilo proučitvi neinferiornosti farmakokinetičnega profila ter učinkovitosti in varnosti podkožne oblike zdravila MabThera v kombinaciji s CHOP ali CVP v primerjavi z intravensko obliko zdravila MabThera v kombinaciji s CHOP ali CVP.

Cilj prve stopnje je bil določiti podkožni odmerek rituksimaba, ki med uporabo podkožne oblike zdravila MabThera v serumu doseže podobno najmanjšo koncentracijo pred naslednjim odmerkom (C_{trough}), kot je dosežena z intravensko obliko zdravila MabThera, če je zdravilo uporabljeno v okviru indukcijskega zdravljenja enkrat na 3 tedne (glejte poglavje 5.2). V 1. stopnjo so bili vključeni predhodno nezdravljeni bolniki ($n = 127$) s CD20-pozitivnimi folikularnimi limfomi gradusa 1, 2 ali 3a.

Cilj 2. stopnje je bil pridobiti dodatne podatke o učinkovitosti in varnosti podkožno danega rituksimaba ob uporabi 1400-mg podkožnega odmerka, določenega v 1. stopnji, v primerjavi z

intravensko danim rituksimabom. V 2. stopnjo so bili vključeni predhodno nezdravljeni bolniki s CD20-pozitivnimi folikularnimi limfomi gradusa 1, 2 ali 3a (n = 283).

Celotna zasnova preskušanja je bila v obeh stopnjah enaka in bolniki so bili randomizirani v naslednji terapevtski skupini:

- Podkožna oblika zdravila MabThera (n = 205): prvi cikel z intravensko obliko zdravila MabThera in nato 7 ciklov podkožne oblike zdravila MabThera v kombinaciji z do 8 cikli kemoterapije CHOP ali CVP, uporabljene enkrat na 3 tedne.

Intravenska oblika zdravila MabThera je bila uporabljena v standardnem odmerku 375 mg/m² telesne površine.

Podkožna oblika zdravila MabThera je bila uporabljena v fiksnem odmerku 1400 mg.

Bolniki, ki so dosegli vsaj delni odgovor (PR), so vstopili v vzdrževalno zdravljenje s podkožno obliko zdravila MabThera enkrat na 8 tednov za 24 mesecev.

- Intravenska oblika zdravila MabThera (n = 205): 8 ciklov z intravensko obliko zdravila MabThera v kombinaciji z do 8 cikli kemoterapije CHOP ali CVP, uporabljene enkrat na 3 tedne.

Intravenska oblika zdravila MabThera je bila uporabljena v standardnem odmerku 375 mg/m².

Bolniki, ki so dosegli vsaj delni odgovor (PR), so vstopili v vzdrževalno zdravljenje z intravensko obliko zdravila MabThera enkrat na 8 tednov za 24 mesecev.

Ključni rezultati učinkovitosti za združeno analizo 410 bolnikov iz 1. in 2. stopnje preskušanja SABRINA so prikazani v preglednici 2.

Preglednica 2. Rezultati učinkovitosti za preskušanje SABRINA (BO22334) (populacija, ki so jo nameravali zdraviti)

		Združeni 1. in 2. stopnja n = 410	
		rituksimab: intravenska oblika (n = 205)	rituksimab: podkožna oblika (n = 205)
ORR^a	ocena	84,9 % (n = 174)	84,4 % (n = 173)
	95-% IZ	[79,2 %; 89,5 %]	[78,7 %; 89,1 %]
CRR^a	ocena	31,7 % (n = 65)	32,2 % (n = 66)
	95-% IZ	[25,4 %; 38,6 %]	[25,9 %; 39,1 %]
PFS^b	Delež z dogodkom PFS	34,6 % (n = 71)	31,7 % (n = 65)
	Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,90 [0,64 %; 1,26 %]	

ORR: celokupni odgovor (Overall Response Rate)

CRR: popolni odgovor (Complete Response Rate)

PFS: preživetje brez napredovanja bolezni (Progression-Free Survival) (delež z dogodkom, napredovanjem/ponovitvijo bolezni ali smrtjo iz katerega koli vzroka)

^a na koncu indukcije

^b v času končne analize (mediana spremljanja 58 mesecev)

Eksplorativne analize so pokazale, da v podskupinah, ločenih glede na telesno površino, kemoterapijo in spol, deleži odgovorov niso bili pomembno drugačni od populacije, ki so jo nameravali zdraviti.

Imunogenost

Podatki iz razvojnega programa podkožne oblike zdravila MabThera kažejo, da je nastajanje protiteles proti rituksimabu po podkožni uporabi podobno, kot so ga opazili po intravenski uporabi. V preskušanju SABRINA (BO22334) je bila incidenca z zdravljenjem povzročenega/okrepljenega nastajanja protiteles proti rituksimabu majhna in podobna v skupinah z intravensko in podkožno obliko zdravila (1,9 % v primerjavi z 2 %). Incidenca z zdravljenjem povzročenega/okrepljenega nastajanja protiteles proti rHuPH20 (rekombinantni humani hialuronidazi) je bila 8 % v skupini z intravensko obliko zdravila in 15 % v skupini s podkožno obliko zdravila. Nobeden od bolnikov, ki so bili pozitivni na protitelesa proti rHuPH20, ni bil pozitiven na nevtralizirajoča protitelesa.

Celotni delež bolnikov, pri katerih so ugotovili protitelesa proti rHuPH20, je ostal med obdobjem spremljanja v obeh kohortah na splošno stalen. Klinični pomen pojava protiteles proti rituksimabu ali protiteles proti rHuPH20 po zdravljenju s podkožno obliko zdravila MabThera ni znan. Očitnega vpliva prisotnosti protiteles proti rituksimabu ali protiteles proti rHuPH20 na varnost in učinkovitost ni bilo.

Klinična učinkovitost in varnost zdravila MabThera koncentrat za raztopino za infundiranje pri ne-Hodgkinovem limfomu

Folikularni limfom

Začetno zdravljenje v kombinaciji s kemoterapijo

V odprtem randomiziranem preskušanju so skupaj 332 predhodno še nezdravljenih bolnikov s folikularnimi limfomi randomizirali na prejemanje kemoterapije CVP (750 mg/m² ciklofosfamida, 1,4 mg/m² vinkristina do največ 2 mg 1. dan in 40 mg/m²/dan prednizolona od 1. do 5. dneva) na 3 tedne 8 ciklov, ali na 375 mg/m² zdravila MabThera v kombinaciji s CVP (R-CVP). Zdravilo MabThera je bilo uporabljeno prvi dan vsakega cikla zdravljenja. Skupno so zdravili in glede učinkovitosti analizirali 321 bolnikov (162 R-CVP, 159 CVP). Mediana spremljanja bolnikov je bila 53 mesecev. Skupina R-CVP je imela glede primarnega opazovanega dogodka (časa do neuspeha zdravljenja) značilno prednost pred skupino CVP (27 mesecev v primerjavi s 6,6 meseca, $p < 0,0001$, log-rang test). Delež bolnikov z odgovorom na zdravljenje (CR, CRu – nepotrjeni popolni odgovor (complete response/unconfirmed), PR) je bil značilno večji ($p < 0,0001$, test hi-kvadrat) v skupini R-CVP (80,9 %) kot v skupini CVP (57,2 %). Zdravljenje z R-CVP je značilno podaljšalo čas do napredovanja bolezni ali smrti v primerjavi s CVP (33,6 meseca v primerjavi s 14,7 meseca, $p < 0,0001$, log-rang test). Mediano trajanje odgovora je bilo 37,7 meseca v skupini z R-CVP in 13,5 meseca v skupini s CVP ($p < 0,0001$, log-rang test).

Razlika med terapevtskima skupinama glede celokupnega preživetja je pokazala značilno klinično razliko ($p = 0,029$, log-rang test s stratifikacijo po centru): po 53 mesecih je bil delež preživetja v skupini z R-CVP 80,9 % in v skupini s CVP 71,1 %.

Rezultati treh drugih randomiziranih preskušanj z uporabo zdravila MabThera v kombinaciji z drugimi shemami kemoterapije (CHOP, MCP, CHVP/interferon alfa), in ne CVP, so prav tako pokazali značilna izboljšanja deležev odgovora, od časa odvisnih parametrov in celokupnega preživetja. Ključni rezultati vseh štirih preskušanj so povzeti v preglednici 3.

Preglednica 3. Povzetek ključnih rezultatov štirih randomiziranih preskušanj faze III, ki so ocenjevala korist zdravila MabThera v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri folikularnih limfomih

Preskušanje	Zdravljenje (n)	Mediana spremljanja (meseči)	ORR (%)	CR (%)	Mediane TTF/PFS/EFS (meseči)	Deleži OS (%)
M39021	CVP: 159 R-CVP: 162	53	57 81	10 41	Mediana TTP: 14,7 33,6 p < 0,0001	53 mesecev 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP: 205 R-CHOP: 223	18	90 96	17 20	Mediana TTF: 2,6 leta ni doseženo p < 0,001	18 mesecev 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP: 96 R-MCP: 105	47	75 92	25 50	Mediana PFS: 28,8 ni doseženo p < 0,0001	48 mesecev 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN: 183 R-CHVP- IFN: 175	42	85 94	49 76	Mediana EFS: 36 ni doseženo p < 0,0001	42 mesecev 84 91 p = 0,029

EFS: preživetje brez dogodka (Event Free Survival)

TTP: čas do napredovanja bolezni ali smrti (Time to progression or death)

PFS: preživetje brez napredovanja bolezni (Progression-Free Survival)

TTF: čas do neuspeha zdravljenja (Time to Treatment Failure)

Deleži OS (celokupnega preživetja – Overall survival): deleži preživetja ob času analiz

ORR: celokupni odgovor (Overall Response Rate)

CR: popolni odgovor (Complete Response)

Vzdrževalno zdravljenje

Predhodno nezdravljeni folikularni limfomi

V prospektivnem, odprtem, mednarodnem, multicentričnem preskušanju faze III je 1193 bolnikov s predhodno nezdravljenimi folikularnimi limfomi prejelo indukcijsko zdravljenje z R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) ali R-FCM (n = 44) po presoji raziskovalca. Na indukcijsko zdravljenje se je odzvalo 1078 bolnikov, od teh jih je bilo 1018 randomiziranih v vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera (n = 505) ali v opazovanje (n = 513). Terapevtski skupini sta bili ob začetku zdravljenja dobro uravnoteženi glede na osnovne lastnosti in stanje bolezni. V okviru vzdrževalnega zdravljenja so bolniki prejeli eno infuzijo zdravila MabThera v odmerku 375 mg/m² telesne površine vsaka 2 meseca do napredovanja bolezni ali največ dve leti.

Ob mediani časa 25 mesecev opazovanja od randomizacije so izvedli vnaprej določeno primarno analizo; vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera pri bolnikih s predhodno nezdravljenimi folikularnimi limfomi je klinično pomembno in statistično značilno izboljšalo primarni opazovani dogodek – preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression free survival), kot ga je določil raziskovalec – v primerjavi z opazovano skupino (preglednica 4).

Pomembna korist vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom MabThera se je pokazala tudi pri sekundarnih opazovanih dogodkih – preživetju brez dogodkov (EFS - event-free survival), času do naslednjega zdravljenja limfoma (TNLT - time to next anti-lymphoma treatment), času do naslednje kemoterapije (TNCT - time to next chemotherapy) in celokupnem odgovoru (ORR - overall response rate) v primarni analizi (preglednica 4).

Podatki iz podaljšane spremljanja bolnikov v študiji (mediana spremljanja 9 let) so potrdili dolgoročno korist vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom MabThera glede na PFS, EFS, TNLT in TNCT (preglednica 4).

Preglednica 4. Pregled učinkovitosti vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom MabThera v primerjavi z opazovanjem v času primarne analize, določene s protokolom, in po mediani spremljanja 9 let(končna analiza)

	Primarna analiza (mediana spremljanja: 25 mesecev)		Končna analiza (mediana spremljanja: 9,0 let)	
	Opazovanje n = 513	MabThera n = 505	Opazovanje n = 513	MabThera n = 505
Primarna učinkovitost Preživetje brez napredovanja bolezni (mediana) vrednost p v testu log-rang razmerje ogroženosti (95-% IZ) zmanjšanje tveganja	NR 0,50 (0,39; 0,64) 50 %	NR < 0,0001 50 %	4,06 let 0,61 (0,52; 0,73) 39 %	10,49 let < 0,0001 39 %
Sekundarna učinkovitost Celokupno preživetje (mediana) vrednost p v testu log-rang razmerje ogroženosti (95-% IZ) zmanjšanje tveganja	NR 0,89 (0,45; 1,74) 11 %	NR 0,7246 11 %	NR 1,04 (0,77; 1,40) -6 %	NR 0,7948 -6 %
Preživetje brez dogodka (mediana) vrednost p v testu log-rang razmerje ogroženosti (95-% IZ) zmanjšanje tveganja	38 mesecev 0,54 (0,43; 0,69) 46 %	NR < 0,0001 46 %	4,04 let 0,64 (0,54; 0,76) 36 %	9,25 let < 0,0001 36 %
TNLT (mediana) vrednost p v testu log-rang razmerje ogroženosti (95-% IZ) zmanjšanje tveganja	NR 0,61 (0,46; 0,80) 39 %	NR 0,0003 39 %	6,11 let 0,66 (0,55; 0,78) 34 %	NR < 0,0001 34 %
TNCT (mediana) vrednost p v testu log-rang razmerje ogroženosti (95-% IZ) zmanjšanje tveganja	NR 0,60 (0,44; 0,82) 40 %	NR 0,0011 40 %	9,32 let 0,71 (0,59; 0,86) 39 %	NR 0,0004 39 %
Delež celokupnega odgovora* vrednost p v testu hi-kvadrat razmerje obetov (95-% IZ)	55 % 2,33 (1,73; 3,15)	74 % < 0,0001 2,33 (1,73; 3,15)	61 % 2,43 (1,84; 3,22)	79 % < 0,0001 2,43 (1,84; 3,22)
Delež popolnega odgovora (CR/CRu)* vrednost p v testu hi-kvadrat razmerje obetov (95-% IZ)	48 % 2,21 (1,65; 2,94)	67 % < 0,0001 2,21 (1,65; 2,94)	53 % 2,34 (1,80; 3,03)	72 % < 0,0001 2,34 (1,80; 3,03)

* ob koncu vzdrževalnega zdravljenja/spremljanja; rezultati končne analize temeljijo na mediani spremljanja 73 mesecev.
NR: ni doseženo ob času kliničnega zaključka zbiranja podatkov (*not reached*), TNCT: čas do naslednje kemoterapije;
TNLT: čas do naslednjega zdravljenja limfoma; CR: popolni odgovor; CRu: nepotrjeni popolni odgovor.

Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera je pokazalo konsistentno korist pri vseh preiskovanih, vnaprej opredeljenih podskupinah glede na spol (moški, ženski), starost (< 60 let, ≥ 60 let), oceno po indeksu FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) (≤ 1, 2 ali ≥ 3), indukcijsko zdravljenje (R-CHOP, R-CVP ali R-FCM) in ne glede na odgovor na indukcijsko zdravljenje (CR/CRu ali PR). Eksplorativne analize koristi vzdrževalnega zdravljenja so pokazale manj izrazit učinek pri starejših bolnikih (> 70 let), vendar je bil vzorec majhen.

Ponovitev folikularnih limfomov ali neodzivna bolezen

V prospektivnem, odprtem, mednarodnem, multicentričnem preskušanju faze III je bilo 465 bolnikov, pri katerih so se folikularni limfomi ponovili ali se niso odzvali na zdravljenje, randomiziranih v prvi del indukcijskega zdravljenja s CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon, n = 231) ali zdravljenje z zdravilom MabThera in CHOP (R-CHOP, n = 234). Terapevtski skupini sta bili ob začetku zdravljenja dobro uravnoteženi glede na osnovne lastnosti in stanje bolezni. Skupno je bilo 334 bolnikov, ki so po indukcijskem zdravljenju dosegli popolni ali delni odgovor, randomiziranih v drugi del zdravljenja, v katerem so prejemali vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera (n = 167), ali v opazovano skupino (n = 167). V okviru vzdrževalnega zdravljenja so bolniki prejeli eno infuzijo zdravila MabThera v odmerku 375 mg/m² telesne površine vsake 3 mesece do napredovanja bolezni ali največ 2 leti.

Končna analiza učinkovitosti je vključevala vse bolnike, ki so bili randomizirani v oba dela študije. Pri bolnikih, pri katerih so se folikularni limfomi ponovili ali se bolniki niso odzvali na zdravljenje, in ki so bili v indukcijskem delu zdravljenja randomizirani v skupino R-CHOP, se je po mediani 31-mesečnega opazovanja izid zdravljenja pomembno izboljšal v primerjavi s skupino CHOP (glejte preglednico 5).

Preglednica 5. Indukcijsko zdravljenje: pregled rezultatov učinkovitosti CHOP v primerjavi z R-CHOP (mediani čas opazovanja 31 mesecev)

	CHOP	R-CHOP	Vrednost p	Zmanjšanje tveganja ¹⁾
Primarna učinkovitost				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	NA
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	NA
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	NA

¹⁾ Ocene so izračunane z razmerjem ogroženosti

²⁾ Zadnji odgovor na zdravljenje, ki ga je določil raziskovalec. "Primarni" statistični test za "odgovor" je bil test trenda CR v primerjavi s PR v primerjavi z neodzivnimi (p < 0,0001).

Okrajšave: NA: ni na voljo; ORR: celokupni odgovor (*overall response rate*); CR: popolni odgovor (*complete response*); PR: delni odgovor (*partial response*).

Za bolnike, randomizirane v vzdrževalni del preskušanja, je bil mediani čas opazovanja 28 mesecev od randomizacije na vzdrževanje. Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera je klinično pomembno in statistično značilno izboljšalo primarni cilj – preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression free survival) (čas od randomizacije v vzdrževalno zdravljenje do ponovitve bolezni, napredovanja bolezni ali smrti) v primerjavi z opazovano skupino (p < 0,0001, test log-rang). Mediana PFS je bila 42,2 meseca v skupini, ki je prejela vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera, in 14,3 meseca v opazovani skupini. Tveganje za napredovanje bolezni ali smrt je bilo zmanjšano za 61 % z vzdrževalnim zdravljenjem z zdravilom MabThera v primerjavi z opazovano skupino (Coxova regresijska analiza, 95-% interval zaupanja: 45–72 %). Delež bolnikov brez napredovanja bolezni, ocenjen po Kaplan-Meierju, je bil pri 12 mesecih 78 % v skupini, ki je prejela vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera, in 57 % v opazovani skupini. Analiza celokupnega preživetja je potrdila pomembno korist vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom MabThera v primerjavi z opazovano skupino (p = 0,0039, test log-rang). Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera je zmanjšalo tveganje za smrt za 56 % (95-% interval zaupanja: 22–75 %).

Preglednica 6. Vzdrževalno zdravljenje: pregled učinkovitosti zdravljenja z zdravilom MabThera v primerjavi z opazovanjem (mediani čas opazovanja 28 mesecev)

Parameter učinkovitosti	Kaplan-Meierjeva ocena medianega časa do dogodka (mesece)			Zmanjšanje tveganja
	Opazovanje (n = 167)	MabThera (n = 167)	Vrednost p v testu log-rang	
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Celokupno preživetje (OS)	NR	NR	0,0039	56 %
Čas do ponovnega protilimfomskega zdravljenja	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Preživetje brez bolezni ^a (DFS)	16,5	53,7	0,0003	67 %
Analiza podskupin				
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
R-CHOP	14,3	52,8	0,0008	64 %
CR	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
PR				
Celokupno preživetje (OS)	NR	NR	0,0348	55 %
CHOP	NR	NR	0,0482	56 %
R-CHOP				

NR: ni doseženo; *: velja le za bolnike, ki so dosegli CR (popolni odgovor).

Korist vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom MabThera so potrdili v vseh analiziranih podskupinah, ne glede na indukcijsko shemo (CHOP ali R-CHOP) ali vrsto odgovora na indukcijsko zdravljenje (CR ali PR) (preglednica 6). Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera je pomembno podaljšalo mediano PFS pri bolnikih, odzivnih na indukcijsko zdravljenje s CHOP (mediana PFS 37,5 meseca v primerjavi z 11,6 meseca, $p < 0,0001$), kot tudi pri bolnikih, odzivnih na indukcijsko zdravljenje z R-CHOP (mediana PFS 51,9 meseca v primerjavi z 22,1 meseca, $p = 0,0071$). Čeprav so bile podskupine majhne, je vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera pomembno povečalo korist v smislu celokupnega preživetja za bolnike, odzivne na CHOP in R-CHOP. Za potrditev tega opažanja pa bi bilo treba bolnike spremljati dlje.

Difuzni velikocelični B ne-Hodgkinov limfom

V randomiziranem, odprtem preskušanju je 399 predhodno nezdravljenih starejših (starih od 60 do 80 let) bolnikov z difuznim velikoceličnim B limfomom prejelo osem ciklov standardne kemoterapije CHOP (750 mg/m² ciklofosfamida, 50 mg/m² doksorubicina, 1,4 mg/m² do največ 2 mg vinkristina na prvi dan ter 40 mg/m² prednizolona na 1. do 5. dan) vsake 3 tedne 8 ciklov ali pa 375 mg/m² zdravila MabThera in sheme CHOP (R-CHOP). Zdravilo MabThera so prejeli prvi dan cikla zdravljenja.

Končna analiza učinkovitosti je vključevala vse randomizirane bolnike (197 CHOP, 202 R-CHOP); mediano sledenje bolnikov je trajalo približno 31 mesecev. Terapevtski skupini sta imeli ob začetku zdravljenja dobro uravnotežene značilnosti in stanje bolezni. Končna analiza je potrdila, da je bilo zdravljenje z R-CHOP povezano s klinično pomembnim in statistično značilnim podaljšanjem trajanja preživetja brez dogodkov (primarni parameter učinkovitosti; dogodki so bili smrt, ponovitev bolezni ali napredovanje limfoma ali uvedba novega protilimfomskega zdravljenja) ($p = 0,0001$). Kaplan-Meierjeva ocena medianega trajanja preživetja brez dogodkov je bila 35 mesecev v skupini R-CHOP v primerjavi s 13 meseci v skupini CHOP; to pomeni zmanjšanje tveganja za dogodke za 41 %. Pri

24 mesecih je bila ocena celokupnega preživetja v skupini R-CHOP 68,2 %, v skupini CHOP pa 57,4 %. Nadaljnja analiza trajanja celokupnega preživetja, ki so jo izvedli po medianem sledenju 60 mesecev, je potrdila prednost zdravljenja z R-CHOP pred CHOP ($p = 0,0071$), kar pomeni zmanjšanje tveganja za dogodke za 32 %.

Z analizo vseh sekundarnih parametrov (deleža odgovorov, preživetja brez napredovanja bolezni, preživetja brez bolezni, trajanja odgovora) so preverjali učinke zdravljenja z R-CHOP v primerjavi z zdravljenjem s shemo CHOP. Po 8 ciklih zdravljenja je bil popolni odgovor v skupini R-CHOP 76,2 %, v skupini CHOP pa 62,4 % ($p = 0,0028$). Tveganje za napredovanje bolezni je bilo manjše za 46 %, tveganje za ponovitev bolezni pa za 51 %.

V vseh podskupinah bolnikov (spol, starost, starosti prilagojen mednarodni prognostični indeks, stadij po klasifikaciji Ann Arbor, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), koncentracija mikroglobulina β_2 , koncentracija LDH, koncentracija albumina, B-simptomi, obsežna bolezen, ekstrapodalne lokalizacije, infiltracija kostnega mozga) je bilo razmerje tveganj za preživetje brez dogodkov za R-CHOP v primerjavi s CHOP manjše kot 0,83, za skupno preživetje pa manjše kot 0,95. Zdravljenje z R-CHOP je bilo glede na starost prilagojen mednarodni prognostični indeks ugodno za bolnike z majhnim in velikim tveganjem.

Klinični laboratorijski rezultati

Pri 67 bolnikih, pri katerih so analizirali prisotnost HAMA, teh niso opazili. Od 356 bolnikov, pri katerih so ocenjevali ADA, so bili pozitivni 4 bolniki (1,1 %).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev izsledkov študij z rituksimabom za vse podskupine pediatrične populacije s folikularnimi limfomi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetiko rituksimaba so primerjali pri bolnikih s folikularnimi limfomi po posamični uporabi 375 mg/m², 625 mg/m² in 800 mg/m² podkožne oblike zdravila MabThera v primerjavi s 375 mg/m² intravenske oblike zdravila MabThera. Po podkožni uporabi se rituksimab absorbira počasi in doseže največjo koncentracijo približno 3 dni po uporabi. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bila ocenjena absolutna biološka uporabnost 64,6 %. Izpostavljenost rituksimabu se je v razponu odmerkov od 375 mg/m² do 800 mg/m² podkožno povečevala sorazmerno odmerku. Farmakokinetični parametri, npr. očistek, volumen porazdelitve in razpolovni čas izločanja zdravila, so bili pri obeh oblikah podobni.

Preskušanje BP22333 (SparkThera)

Pri bolnikih s folikularnimi limfomi so kot del vzdrževalnega zdravljenja izvedli dvostopenjsko preskušanje faze Ib za proučitev farmakokinetike, varnosti in prenašanja podkožne oblike zdravila MabThera. V 2. stopnji so podkožno obliko zdravila MabThera dajali v fiksnem odmerku v podkožni injekciji med vzdrževalnim zdravljenjem po vsaj enem ciklu intravenske oblike zdravila MabThera; to zdravljenje so prejeli bolniki s FL, ki so se pred tem odzvali na intravensko obliko zdravila MabThera med indukcijskim zdravljenjem.

Primerjava podatkov za predvideno mediano največje koncentracije (C_{max}) za podkožno in intravensko obliko zdravila MabThera je povzeta v preglednici 7.

Preglednica 7. Preskušanje BP22333 (SparkThera): Absorpcija – farmakokinetični parametri zdravila MabThera podkožno v primerjavi z zdravilom MabThera intravensko

	MabThera podkožno	MabThera intravensko
Predvidena mediana C_{max} (na 2 meseca) $\mu\text{g/ml}$	201	209
Predvidena mediana C_{max} (na 3 mesece) $\mu\text{g/ml}$	189	184

Mediana časa do največje koncentracije (t_{max}) podkožne oblike zdravila MabThera je bila približno 3 dni; pri intravenski obliki je t_{max} dosežen na koncu ali blizu konca infuzije.

Preskušanje BO22334 (SABRINA)

Predhodno še nezdravljenim bolnikom s folikularnimi limfomi so (v kombinaciji s kemoterapijo) po opravljenem prvem ciklu zdravljenja z intravensko obliko zdravila MabThera dajali podkožno obliko zdravila v fiksnem odmerku 1400 mg, in sicer 6 ciklov podkožno med indukcijskim zdravljenjem v 3-tedenskih presledkih. C_{max} rituksimaba v serumu je bila v 7. ciklu med terapevtskima skupinama podobna. Geometrična sredina (KV %) je bila z intravensko obliko 250,63 (19,01) $\mu\text{g/ml}$ in s podkožno 236,82 (29,41) $\mu\text{g/ml}$; razmerje geometričnih sredin ($C_{max\text{ s.c.}}/C_{max\text{ i.v.}}$) je bilo 0,941 (90-% IZ: 0,872; 1,015).

Porazdelitev/izločanje

Geometrična sredina C_{trough} in geometrična sredina površine pod krivuljo AUC_{τ} v preskušanjih BP22333 in BO22334 sta povzeti v preglednici 8.

Preglednica 8. Porazdelitev/izločanje – farmakokinetični parametri zdravila MabThera podkožno v primerjavi z zdravilom MabThera intravensko

Preskušanje BP22333 (SparkThera)				
	Geometrična sredina C_{trough} (na 2 meseca) $\mu\text{g/ml}$	Geometrična sredina C_{trough} (na 3 mesece) $\mu\text{g/ml}$	Geometrična sredina AUC_{τ} 2. cikel (na 2 m) $\mu\text{g.dan/ml}$	Geometrična sredina AUC_{τ} 2. cikel (na 3 m) $\mu\text{g.dan/ml}$
MabThera podkožna oblika	32,2	12,1	5430	5320
MabThera intravenska oblika	25,9	10,9	4012	3947
Preskušanje BO22334 (SABRINA)				
	Geometrična sredina C_{trough} , vrednosti pred odmerkom 8. cikel $\mu\text{g/ml}$		Geometrična sredina AUC , vrednosti 7. cikel $\mu\text{g.dan/ml}$	
MabThera podkožna oblika	134,6		3778	
MabThera intravenska oblika	83,1		2734	

Izvedli so populacijsko farmakokinetično analizo pri 399 bolnikih s folikularnimi limfomi, ki so prejeli zdravilo MabThera podkožno in/ali intravensko, posamične ali večkratne infuzije zdravila MabThera kot samostojnega zdravljenja ali v kombinaciji s kemoterapijo. Populacijska ocena

nespecifičnega očistka (CL₁) je bila 0,200 l/dan, začetnega specifičnega očistka (CL₂), h kateremu verjetno pripomorejo celice B ali tumorsko breme, 0,398 l/dan in volumna porazdelitve centralnega razdelka (V₁) 4,54 l. Ocenjena mediana končnega razpolovnega časa izločanja podkožne oblike zdravila MabThera je bila 34 dni (razpon: od 18,9 do 87,1 dneva). Nabor podatkov za analizo je obsegal 8163 za kvantifikacijo primernih vzorcev 399 bolnikov, ki so rituksimab dobili podkožno in/ali intravensko v preskušanju BO22334.

Posebne skupine bolnikov

V kliničnem preskušanju BO22334 so opazili učinek med telesno velikostjo in izpostavljenostjo v 7. ciklu med podkožno obliko rituksimaba 1400 mg vsake 3 tedne in intravensko obliko rituksimaba 375 mg/m² vsake 3 tedne, in sicer je bilo razmerje C_{trough} 2,29 za bolnike z majhno telesno površino, 1,31 za bolnike s srednjo telesno površino in 1,41 za bolnike z veliko telesno površino (majhna telesna površina ≤ 1,70 m², 1,70 m² < srednja telesna površina < 1,90 m², velika telesna površina ≥ 1,90 m²). Ustrezna razmerja AUC_τ so bila 1,66, 1,17 in 1,32.

Ni bilo dokazov, da bi bila farmakokinetika rituksimaba klinično pomembno odvisna od starosti in spola.

Protitelesa proti rituksimabu so ugotovili le pri 22 bolnikih in niso klinično pomembno podaljšala očistka v stanju dinamičnega ravnovesja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rituksimab se je izkazal kot visokospecifičen za antigen CD20 na celicah B. Študije toksičnosti pri opicah *Cynomolgus* niso pokazale drugih učinkov od pričakovanega farmakološkega upada števila celic B v periferni krvi in limfatičnem tkivu.

Študije razvojne toksičnosti so izvajali na opicah *Cynomolgus* z odmerki do 100 mg/kg (zdravljenje od 20. do 50. gestacijskega dne) in niso pokazale znakov toksičnosti za zarodek zaradi rituksimaba. Opazili pa so od odmerka odvisen farmakološki upad števila celic B v limfatičnih organih ploda, ki je trajal tudi postnatalno, spremljalo ga je tudi znižanje IgG pri prizadetih mladičih. Število celic B se je pri teh živalih vrnilo na normalno raven v 6 mesecih po rojstvu in ni ogrožalo reakcije na imunizacijo.

Standardni testi za raziskovanje mutagenosti niso bili izvedeni, kajti tovrstni testi za to molekulo niso relevantni. Dolgoročnih študij na živalih za ugotavljanje kancerogenega potenciala rituksimaba niso izvedli.

Specifičnih študij za ugotavljanje učinkov rituksimaba ali rHuPH20 na plodnost niso izvedli. V študijah splošne toksičnosti pri opicah *Cynomolgus* niso opazili škodljivih učinkov na reproduktivne organe samcev ali samic. Poleg tega so ugotovili, da rHuPH20 ni vplival na kakovost semena.

V študijah embrio-fetalnega razvoja pri miših je rHuPH20 povzročil manjšo telesno maso in izgubo implantatov pri sistemskih izpostavljenostih, ki so občutno presegale terapevtsko izpostavljenost pri človeku.

Ni dokazov, da bi sistemska izpostavljenost rHuPH20 povzročila dismorfogenez (tj. teratogenost).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

rekombinantna humana hialuronidaza (rHuPH20)
histidin
histidin-klorid monohidrat
 α,α -trehaloza-dihidrat
metionin
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Med podkožno obliko zdravila MabThera in polipropilenskim ali polikarbonatnim materialom brizg niso ugotovili inkompatibilnosti; prav tako jih niso ugotovili z nerjavnimi iglami za prenos in injiciranje ali polietilenskimi koničnimi zamaški luer.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala
3 leta

Po prvem odprtju

Ko je zdravilo preneseno iz viale v brizgo, je raztopina podkožne oblike zdravila MabThera fizikalno in kemično stabilna 48 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in potem 8 ur pri temperaturi 30 °C na difuzni dnevni svetlobi.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, mora priprava potekati v kontroliranih in preverjenih aseptičnih pogojih. Čas in pogoji shranjevanja pred uporabo so odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 do 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz brezbarvnega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, z aluminijsko prekrivno zaporo in rožnato plastično snemno ploščico; viala vsebuje 1400 mg rituksimaba/11,7 ml.

Vsaka škatla vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo MabThera je bistra brezbarvna tekočina v sterilnih vialah za enkratno uporabo, apirogena in brez konzervansov. Za pripravo zdravila MabThera uporabite sterilno injekcijsko iglo in brizgo. Na viali je nalepka, na kateri je navedena jakost zdravila, način uporabe in indikacija. To nalepko morate z viale odlepiti in jo pred uporabo nalepiti na brizgo. Pri uporabi in odstranjevanju brizg in drugih ostrih medicinskih odpadkov je treba strogo upoštevati naslednje:

- Igel in brizg se nikdar ne sme ponovno uporabiti.
- Vse uporabljene igle in brizge zavržete v vsebnik za ostre odpadke (proti prebadanju varen vsebnik za enkratno uporabo).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/98/067/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. junij 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 20. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

MabThera 1600 mg raztopina za podkožno injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter vsebuje 120 mg rituksimaba.

Ena viala vsebuje 1600 mg/13,4 ml rituksimaba.

Rituksimab je z genskim inženirstvom pridobljeno himerno mišje/humano monoklonsko protitelo. Je glikoziliran imunoglobulin s humanim IgG1 konstantnim delom in mišjo lahko in težko verigo v variabilnem delu. Protitelo je pridobljeno iz suspenzije kulture celic sesalcev (ovarij kitajskega hrčka) in očiščeno z afinitetno kromatografijo ter ionsko izmenjavo, vključno s specifičnimi postopki inaktivacije in odstranjevanja virusov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

bistra do opalescenčna, brezbarvna do rumenkasta tekočina s pH 5,2 - 5,8 in osmolarnostjo 300 - 400 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo MabThera je v kombinaciji s kemoterapijo indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (KLL), ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila. Na voljo so le omejeni podatki glede učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z monoklonskimi protitelesi, vključno z zdravilom MabThera, ali pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje z zdravilom MabThera in kemoterapijo niso odzvali.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo MabThera je treba dajati pod natančnim nadzorom izkušenega zdravnika in v okolju, kjer so vsi pripomočki za oživljanje nemudoma na voljo (glejte poglavje 4.4).

Pred uporabo zdravila MabThera mora bolnik vedno dobiti premedikacijo, ki obsega antipiretik in antihistaminik, npr. paracetamol in difenhidramin.

Če zdravilo MabThera ni uporabljeno v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje glukokortikoid, je treba razmisliti o premedikaciji z glukokortikoidi.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek podkožne oblike zdravila MabThera za odrasle bolnike je podkožna injekcija fiksnega odmerka 1600 mg ne glede na bolnikovo telesno površino.

Pred začetkom dajanja zdravila MabThera s podkožnimi injekcijami morajo vsi bolniki predhodno prejeti polni odmerek zdravila MabThera v intravenski infuziji z uporabo intravenske oblike zdravila MabThera (glejte poglavje 4.4).

Če bolniki niso mogli dobiti enega polnega odmerka intravenske infuzije zdravila MabThera pred zamenjavo zdravila, morajo nadaljevati s cikli intravenske oblike zdravila MabThera, dokler uspešno ne prejmejo polnega intravenskega odmerka. Zato je mogoče prehod na podkožno obliko zdravila MabThera opraviti le v drugem ali nadaljnjih ciklih zdravljenja.

Pomembno je preveriti nalepke na zdravilu in tako zagotoviti, da bolnik dobi ustrezno obliko (intravensko ali podkožno) in jakost zdravila, ki mu je bila predpisana.

Podkožna oblika zdravila MabThera ni namenjena intravenski uporabi in se lahko daje le s podkožno injekcijo. Jakost zdravila 1600 mg je namenjena podkožni uporabi le za zdravljenje KLL.

Za zmanjšanje tveganja za sindrom lize tumorja je za bolnike s KLL priporočljiva profilaksa s primerno hidracijo in dajanjem urikostatika, ki ga začnemo dajati 48 ur pred pričetkom zdravljenja. Bolnikom s KLL, katerih število limfocitov je $> 25 \times 10^9/l$, je za zmanjšanje pogostosti in resnosti akutnih reakcij, povezanih z infuzijo, in/ali sindroma sproščanja citokinov priporočljivo intravensko dati 100 mg prednizona/prednizolona malo pred infuzijo zdravila MabThera.

Priporočeni odmerek zdravila MabThera v kombinaciji s kemoterapijo pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila, je intravenska oblika zdravila MabThera v odmerku 375 mg/m^2 telesne površine, ki ga damo na dan 0 prvega cikla zdravljenja, v naslednjih ciklih zdravljenja pa podkožna oblika zdravila MabThera, ki jo v enotnem odmerku 1600 mg injiciramo 1. dan vsakega nadaljnjega cikla (skupaj 6 ciklov). Kemoterapijo dajemo po infuziji zdravila MabThera.

Prilagoditev odmerka med zdravljenjem

Odmerka zdravila MabThera ni priporočljivo zmanjšati. Če zdravilo MabThera uporabimo v kombinaciji s kemoterapijo, je treba uporabiti standardno zmanjšanje odmerkov citostatikov (glejte poglavje 4.8).

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila MabThera pri otrocih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši

Starejšim bolnikom (starih 65 let in več) odmerka ni treba prilagoditi.

Način uporabe

Podkožne injekcije

Podkožno obliko zdravila MabThera 1600 mg se sme dati le podkožno; zdravilo je treba injicirati približno 7 minut. Hipodermično injekcijsko iglo je treba namestiti na brizgo šele tik pred dajanjem zdravila, da bi preprečili možno zamašitev igle.

Podkožno obliko zdravila MabThera je treba injicirati podkožno v trebušno steno. Zdravila se nikdar ne sme injicirati v predele kože, ki je pordela, podpluta, občutljiva, zatrdela; prav tako se ga ne sme injicirati v predele, kjer so na koži znamenja ali brazgotine.

Podatkov o injiciranju v druge dele telesa ni, zato mora biti injiciranje omejeno na trebušno steno.

Med ciklom zdravljenja s podkožno obliko zdravila MabThera je treba druga zdravila za podkožno uporabo po možnosti injicirati na drugih mestih.

Če se injiciranje prekine, ga je mogoče nadaljevati na istem mestu, lahko pa se uporabi tudi drugo mesto, če je to primerno.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali mišje beljakovine, hialuronidazo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivne, hude okužbe (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki so hudo imunsko oslabei.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Informacije v poglavju 4.4 se nanašajo na uporabo podkožne oblike zdravila MabThera za odobreni indikaciji *Zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma* (jakost 1400 mg) in *Zdravljenje kronične limfocitne levkemije* (jakost 1600 mg). Za informacije o drugih indikacijah glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila intravenske oblike zdravila MabThera.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija

Uporaba zdravila MabThera je lahko povezana z večjim tveganjem za progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML). Pri bolnikih je treba redno spremljati pojave novih ali poslabšanje nevroloških simptomov ali znakov, ki bi lahko nakazovali na PML. Ob sumu na PML je treba zdravljenje prekiniti, dokler PML ni izključena. Zdravnik mora oceniti bolnika, da bi ugotovil, ali simptomi kažejo na nevrološko disfunkcijo, in če je tako, ali so lahko povezani s PML. Posvet z nevrologom pride v poštev, kot je klinično ustrezno.

V primeru dvoma je smiselno nadaljnje ovrednotenje, vključno z magnetnoresonančno preiskavo (MR), po možnosti s kontrastom, določanjem prisotnosti DNK virusa JC v cerebrospinalni tekočini in ponovno nevrološko oceno.

Zdravnik mora biti še posebno pozoren na simptome, ki nakazujejo na PML in jih bolniki sami morda ne opazijo (npr. kognitivne, nevrološke ali psihiatrične). Bolnikom je treba naročiti, naj o svojem zdravljenju obvestijo partnerja ali skrbnike, ker bodo morda ti opazili simptome, ki se jih bolniki ne zavedajo.

Če se pri bolniku razvije PML, je treba uporabo zdravila MabThera dokončno ukiniti. Po okrevanju imunskega sistema pri imunsko oslabljenih bolnikih s PML so opazili stabilizacijo ali izboljšanje izida. Ni znano, ali lahko zgodnje odkritje PML in ukinitve zdravljenja z zdravilom MabThera doseže podobno stabilizacijo ali izboljšanje izida.

Reakcije, povezane z infuzijo/dajanjem zdravila

Zdravilo MabThera lahko spremljajo reakcije, povezane z infuzijo/dajanjem zdravila, ki morda nastanejo zaradi sprostitve citokinov in/ali drugih kemičnih mediatorjev. Sindrom sproščanja citokinov je lahko klinično nerazločljiv od akutnih preobčutljivostnih reakcij.

Ta skupina reakcij, ki vključuje sindrom sproščanja citokinov, sindrom razpada tumorja in anafilaktične ter preobčutljivostne reakcije, je opisana spodaj. Reakcije niso specifično povezane s potjo uporabe zdravila MabThera in se lahko pojavijo pri obeh oblikah zdravila.

Hude, z infuzijo povezane reakcije s smrtnim izidom, so bile opisane med obdobjem trženja z intravensko obliko zdravila MabThera; pojavile so se od 30 minut do 2 uri po začetku prve intravenske infuzije zdravila MabThera. Značilni zanje so bili pljučni dogodki in v nekaterih primerih hiter razpad tumorja z značilnostmi sindroma razpada tumorja, poleg zvišane telesne temperature, mrzlice, drgetanja, hipotenzije, urtikarije, angioedema in drugih simptomov (glejte poglavje 4.8).

Za hud sindrom sproščanja citokinov je značilna huda dispneja, ki jo pogosto spremljata bronhospazem in hipoksija, poleg zvišane telesne temperature, mrzlice, drgetanja, urtikarije in angioedema. Ta sindrom ima lahko nekatere značilnosti sindroma razpada tumorja, npr. hiperurikemijo, hiperkaliemijo, hipokalcemijo, hiperfosfatemijo, akutno ledvično odpoved, zvišano laktat-dehidrogenazo (LDH), ter ga lahko spremlja akutna odpoved dihal in smrt. Akutno odpoved dihal lahko spremljajo spremembe, kot je infiltracija pljučnega intersticija ali pljučni edem, vidne na rentgenogramu prsnih organov. Sindrom se pogosto pokaže v eni do dveh urah po začetku prve infuzije. Bolniki z anamnezo pljučne insuficience ali tisti s pljučno tumorsko infiltracijo imajo lahko večje tveganje za slab izid in jih je treba zdraviti posebno pazljivo. Bolnikom, pri katerih se pojavi hud sindrom sproščanja citokinov, je treba infundiranje nemudoma prekiniti (glejte poglavje 4.2) in dobiti morajo agresivno simptomatsko zdravljenje. Ker lahko uvodnemu izboljšanju kliničnih simptomov sledi poslabšanje, je treba takšne bolnike skrbno spremljati, dokler sindrom razpada tumorja in pljučna infiltracija ne mineta oziroma dokler nista izključena. Nadaljnje zdravljenje bolnikov je po popolnem izginotju znakov in simptomov redko povzročilo ponoven hud sindrom sproščanja citokinov.

Bolnike z velikim tumorskim bremenom ali velikim številom ($\geq 25 \times 10^9/l$) malignih celic v krvnem obtoku, kot so bolniki s KLL, ki imajo morda večje tveganje za posebno hud sindrom sproščanja citokinov, je treba zdraviti izjemno pazljivo. Med celotnim trajanjem prve infuzije jih je treba natančno opazovati. Pri takšnih bolnikih pride v poštev manjša hitrost infundiranja že pri prvi infuziji ali razdelitev odmerka na dva dni v prvem ciklu in tudi vseh nadaljnjih ciklih, če je število limfocitov še vedno večje od $25 \times 10^9/l$.

Po intravenskem dajanju beljakovin so opisane anafilaktične in druge preobčutljivostne reakcije. V primerjavi s sindromom sproščanja citokinov se prave preobčutljivostne reakcije praviloma pojavijo že v nekaj minutah po začetku infundiranja. Zdravila za zdravljenje preobčutljivostnih reakcij, npr. adrenalin, antihistaminiki in glukokortikoidi, morajo biti nemudoma na voljo, če bi se med dajanjem zdravila MabThera pojavile alergijske reakcije. Klinična manifestacija anafilakse je lahko podobna manifestaciji sindroma sproščanja citokinov (opisano zgoraj). O preobčutljivostnih reakcijah so poročali redkeje kot o reakcijah zaradi sproščanja citokinov.

Dodatne reakcije, o katerih so poročali v nekaterih primerih, so miokardni infarkt, atrijska fibrilacija, pljučni edem in akutna reverzibilna trombocitopenija.

Ker se med aplikacijo zdravila MabThera lahko pojavi hipotenzija, je treba premisliti o tem, da bi 12 ur pred dajanjem zdravila MabThera bolnik prenehal jemati zdravila proti visokemu krvnemu tlaku.

Z infuzijo povezane neželene reakcije vseh vrst so opazili pri 77 % bolnikov, ki so se zdravili z intravensko obliko zdravila MabThera (vključno s sindromom sproščanja citokinov, ki sta ga spremljala hipotenzija in bronhospazem pri 10 % bolnikov), glejte poglavje 4.8. Ti simptomi običajno izginejo po prekinitvi infuzije zdravila MabThera in uporabi antipiretika, antihistaminika in v nekaterih primerih kisika, fiziološke raztopine intravensko ali bronhodilatatorja ter po potrebi glukokortikoidov. V zvezi s hudimi neželenimi učinki glejte zgornji opis sindroma sproščanja citokinov.

Z dajanjem zdravila povezane reakcije so zabeležili pri do 50 % bolnikov, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli podkožno obliko zdravila MabThera. Te reakcije so se pojavile v 24 urah po podkožnem injiciranju in so obsegale predvsem eritem, srbenje, izpuščaj in reakcije na mestu

injiciranja, npr. bolečine, oteklost in pordelost. Na splošno so bile blage do zmerne (1. ali 2. stopnje) in prehodne (glejte poglavje 4.8).

Lokalne kožne reakcije so bile v kliničnih preskušanjih pri prejemnikih podkožne oblike zdravila MabThera pogoste. Med simptomi in znaki so bili bolečine, oteklost, zatrdelost, krvavitev, eritem, srbenje in izpuščaj (glejte poglavje 4.8). Nekatere lokalne kožne reakcije so se pojavile več kot 24 ur po podkožni uporabi zdravila MabThera. Večina lokalnih kožnih reakcij po uporabi podkožne oblike zdravila MabThera je bila blagih ali zmernih in so minile brez posebnega zdravljenja.

Pred začetkom dajanja podkožnih injekcij zdravila MabThera mora bolnik vedno dobiti polni odmerek zdravila MabThera v intravenski infuziji z uporabo intravenske oblike zdravila MabThera. V prvem ciklu zdravljenja je na splošno največje tveganje za pojav reakcij, povezanih z dajanjem zdravila. Začetek zdravljenja z intravensko infuzijo zdravila MabThera omogoča boljše obvladanje takšnih reakcij, ker je intravensko infuzijo mogoče upočasniti ali končati.

Če bolniki niso mogli dobiti enega polnega odmerka intravenske infuzije zdravila MabThera pred zamenjavo, morajo nadaljevati s cikli intravenske oblike zdravila MabThera, dokler uspešno ne prejmejo polnega intravenskega odmerka. Zato je mogoče prehod na podkožno obliko zdravila MabThera opraviti le v drugem ali nadaljnjih ciklih zdravljenja.

Tako kot intravensko obliko je treba tudi podkožno obliko zdravila MabThera dajati v okolju, kjer so vsi pripomočki za oživljanje nemudoma na voljo, ter pod natančnim nadzorom izkušenega zdravnika. Pred vsakim odmerkom podkožne oblike zdravila MabThera mora bolnik vedno dobiti premedikacijo, ki obsega analgetik/antipiretik in antihistaminik. V poštev pride tudi premedikacija z glukokortikoidi.

Bolnika je treba opazovati vsaj 15 minut po podkožni uporabi zdravila MabThera. Pri bolnikih, ki imajo večje tveganje za preobčutljivostne reakcije, je morda primeren daljši čas opazovanja.

Bolnikom je treba naročiti, naj se nemudoma obrnejo na lečečega zdravnika, če se jim kadar koli po uporabi zdravila pojavijo simptomi, ki nakazujejo hudo preobčutljivost ali sindrom sproščanja citokinov.

Srčne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom MabThera, so se pojavili angina pectoris, motnje srčnega ritma (npr. atrijska undulacija in fibrilacija), srčno popuščanje in/ali miokardni infarkt. Zato je treba bolnike z anamnezo srčne bolezni in/ali kardiotske kemoterapije skrbno nadzorovati.

Hematološka toksičnost

Čeprav zdravilo MabThera pri samostojnem zdravljenju ne deluje mielosupresivno, je potrebna previdnost pri bolnikih, ki imajo število nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ in/ali trombocitov $< 75 \times 10^9/l$. Kliničnih izkušenj v tej populaciji je namreč malo. Zdravila MabThera so uporabili pri 21 bolnikih po avtologni transplantaciji kostnega mozga in pri drugih rizičnih skupinah, pri katerih je pričakovano zmanjšano delovanje kostnega mozga, ne da bi se pojavila mielotoksičnost.

Med zdravljenjem z zdravilom MabThera je treba redno kontrolirati celotno krvno sliko, vključno s številom nevtrofilcev in trombocitov.

Okužbe

Med zdravljenjem z zdravilom MabThera se lahko pojavijo resne okužbe, vključno s smrtnimi (glejte poglavje 4.8). Zdravila MabThera se ne sme dajati bolnikom z aktivno, hudo okužbo (npr. tuberkulozo, sepsa ali oportunističnimi okužbami, glejte poglavje 4.3).

Pri odločanju za uporabo zdravila MabThera morajo biti zdravniki previdni pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih okužb ali s sočasnimi boleznimi, zaradi katerih so lahko dodatno nagnjeni k resnim okužbam (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MabThera, so poročali o reaktivaciji virusa hepatitisa B, vključno s fulminantnim hepatitisom s smrtnim izidom. Večina teh bolnikov je hkrati prejela tudi citotoksično kemoterapijo. Omejeni podatki iz ene študije pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, kažejo, da lahko zdravljenje z zdravilom MabThera poslabša tudi izid primarnih okužb z virusom hepatitisa B. Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom MabThera narediti presejalni test na virus hepatitisa B. To vključuje najmanj določanje statusa HBsAg in HBcAb, ki ju lahko dopolnimo z ostalimi primernimi označevalci v skladu z lokalnimi smernicami. Bolniki z aktivno boleznijo, ki jo povzroči virus hepatitisa B, se ne smejo zdraviti z zdravilom MabThera. Bolniki s pozitivno serologijo na hepatitis B (HBsAg ali HBcAb) se morajo pred začetkom zdravljenja posvetovati s specialistom za jetrna obolenja. Te bolnike je treba za preprečitev reaktivacije virusa hepatitisa B spremljati in obravnavati v skladu z lokalnimi kliničnimi standardi.

V obdobju trženja so bili med uporabo zdravila MabThera pri zdravljenju KLL opisani zelo redki primeri PML (glejte poglavje 4.8). Večina bolnikov je prejela rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo ali v okviru presaditve krvotvornih matičnih celic.

Po uporabi rituksimaba so poročali o primerih enterovirusnega meningoencefalitisa, vključno s smrtnimi izidi.

Lažno negativen izvid serološkega testiranja za dokazovanje okužb

Pri bolnikih s simptomi, ki kažejo na redko nalezljivo bolezen, npr. virus Zahodnega Nila ali nevroborreliozo, je treba zaradi nevarnosti lažno negativnega izvida serološkega testiranja za dokazovanje okužb razmisliti o alternativnih diagnostičnih postopkih.

Imunizacija

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi po zdravljenju z zdravilom MabThera pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom (NHL) in KLL niso proučevali in cepljenje z živimi virusnimi cepivi ni priporočljivo. Bolniki, ki prejema zdravilo MabThera, lahko dobijo mrtva cepiva, vendar je lahko odgovor nanje zmanjšan. V nerandomizirani študiji so bolniki, ki so prejeli samostojno zdravljenje z zdravilom MabThera ob ponovitvi nizkomalignega NHL, v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami, ki niso prejele zdravila, v manjšem deležu odgovorili na cepljenje s cepivom proti tetanusu (recall antigen) (16 % v primerjavi z 81 %) in neoantigenom KLH (Keyhole Limpet Haemocyanin) (4 % v primerjavi s 69 % ob določanju > 2-kratnega povečanja titra protiteles). Zaradi podobnosti med boleznima sklepamo, da bi bili rezultati za bolnike s KLL podobni, a tega niso preučili v kliničnem preskušanju.

Povprečni predterapevtski titri protiteles proti naboru antigenov (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, mumps, rdečke, norice) so se ohranili najmanj 6 mesecev po zdravljenju z zdravilom MabThera.

Kožne reakcije

Opisane so bile hude kožne reakcije, npr. toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) in Stevens-Johnsonov sindrom, ki so se v nekaterih primerih končali s smrtjo (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi tak neželen učinek z možno povezavo z zdravilom MabThera, je treba zdravljenje trajno ukiniti.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 8,04 mg polisorbata 80 v eni 20-ml viali, kar je enako 0,6 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Trenutno je le malo podatkov o mogočih medsebojnih učinkih zdravil pri uporabi zdravila MabThera.

Sočasna uporaba zdravila MabThera pri bolnikih s KLL ni vplivala na farmakokinetiko fludarabina ali ciklofosfamida. Tudi fludarabin in ciklofosfamid nista imela opaznega učinka na farmakokinetiko zdravila MabThera.

Bolniki s prisotnimi humanimi protimišjnimi protitelesi (HAMA - human anti-mouse antibody) ali protitelesi proti zdravilu (ADA - human anti-drug antibody) imajo lahko alergijske ali preobčutljivostne reakcije, če jih zdravimo z drugimi diagnostičnimi ali terapevtskimi monoklonskimi protitelesi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija za moške in ženske

Rituksimab se v telesu bolnikov z zmanjšanim številom celic B zadržuje dolgo. Zato morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom MabThera in še 12 mesecev po njem uporabljati učinkovita kontracepcijska sredstva.

Nosečnost

Imunoglobulini IgG lahko prehajajo skozi placentno pregrado.

V kliničnih preskušanjih niso proučevali števila celic B pri novorojenčkih mater, zdravljenih z zdravilom MabThera. Za nosečnice ni zadostnih in dobro nadzorovanih podatkov iz študij. Pri nekaterih dojenčkih, katerih matere so med nosečnostjo prejemale zdravilo MabThera, pa so poročali o prehodnem zmanjšanju števila celic B in limfocitopeniji. Podobne učinke so opazili v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3). Zato nosečnice ne smejo prejemati zdravila MabThera, razen če je pričakovana korist večja od možnega tveganja.

Dojenje

Omejeni podatki o izločanju rituksimaba v materino mleko kažejo na zelo nizke koncentracije rituksimaba v materinem mleku (relativni odmerek pri dojenčkih manjši od 0,4 %). Opisanih je nekaj primerov spremljanja dojenčkov, ki so imeli normalno rast in razvoj do 2 let. Ker so ti podatki omejeni in dolgoročni izidi dojenih otrok niso znani, dojenje med zdravljenjem z rituksimabom in optimalno še 6 mesecev po njem ni priporočljivo.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov rituksimaba ali rekombinantne humane hialuronidaze (rHuPH20) na reproduktivne organe.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila MabThera na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli, čeprav opisano farmakološko delovanje in doslej poročani neželeni učinki kažejo, da zdravilo MabThera nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Informacije v tem poglavju se nanašajo na uporabo zdravila MabThera v onkologiji. Za informacije v zvezi z avtoimunskimi indikacijami glejte SmPC intravenske oblike zdravila MabThera.

Povzetek varnostnih značilnosti

Med programom razvoja je bil varnostni profil podkožne oblike zdravila MabThera podoben kot pri intravenski obliki; izjema so bile lokalne kožne reakcije. Lokalne kožne reakcije, vključno z reakcijami na mestu injiciranja, so bile pri bolnikih, ki so prejeli podkožno obliko zdravila MabThera, zelo pogoste. V kliničnem preskušanju faze III SABRINA (BO22334) pri bolnikih z NHL je do 20 % bolnikov, ki so prejeli podkožno obliko zdravila MabThera, navedlo lokalne kožne reakcije. Najpogostejše lokalne kožne reakcije v skupini bolnikov, ki so prejeli podkožno obliko zdravila MabThera, so bile eritem na mestu injiciranja (13 %), bolečina na mestu injiciranja (7 %) in edem na mestu injiciranja (4 %). Neželeni dogodki, ki so se pojavili po podkožni uporabi, so bili blagi ali zmerni, razen pri enem bolniku, pri katerem so po prvi podkožni uporabi zdravila MabThera (2. cikel) poročali o lokalni kožni reakciji 3. stopnje intenzivnosti (izpuščaj na mestu injiciranja). Lokalne kožne reakcije katere koli stopnje so bile v skupini bolnikov, ki so prejeli podkožno obliko zdravila MabThera, najpogostejše med prvim ciklom zdravljenja s podkožno obliko (2. cikel). Temu je po pogostosti sledil drugi cikel, z nadaljnjimi injiciranjem je incidenca upadla. Podobne dogodke so opazili v preskušanju SAWYER (BO25341) pri bolnikih s KLL; o njih so poročali pri do 42 % bolnikov iz skupine, ki je prejela podkožno obliko zdravila MabThera. Najpogostejše lokalne kožne reakcije so bile eritem na mestu injiciranja (26 %), bolečina na mestu injiciranja (16 %) in otekanje na mestu injiciranja (5 %). Dva bolnika v preskušanju SAWYER sta imela lokalne kožne reakcije 3. stopnje intenzivnosti (eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja in oteklina na mestu injiciranja).

Neželene reakcije, o katerih so poročali pri uporabi podkožne oblike zdravila MabThera

Tveganje za akutne reakcije, povezane z dajanjem podkožne oblike zdravila MabThera, so ocenili v treh kliničnih preskušanjih: SparkThera in SABRINA (preskušanje pri bolnikih z NHL) in SAWYER (preskušanje pri bolnikih s KLL).

V preskušanju SABRINA so pri dveh bolnikih (2 %) po uporabi podkožne oblike zdravila MabThera zabeležili hude reakcije (≥ 3 . stopnje), povezane z dajanjem zdravila. To sta bila neželena dogodka 3. stopnje: izpuščaj na mestu injiciranja in suhost ust.

V preskušanju SparkThera niso zabeležili hudih reakcij, povezanih z dajanjem zdravila.

V preskušanju SAWYER (BO25341) so hude, z dajanjem zdravila povezane reakcije (≥ 3 . stopnje), zabeležili pri štirih bolnikih (5 %) po uporabi podkožne oblike zdravila MabThera. Ti neželeni dogodki so bili: trombocitopenija 4. stopnje, anksioznost 3. stopnje, eritem na mestu injiciranja in urtikarija.

Neželene reakcije, opisane med uporabo intravenske oblike zdravila MabThera

Izkušnje pri ne-Hodgkinovem limfomu in kronični limfocitni levkemiji

Celotni varnostni profil zdravila MabThera pri ne-Hodgkinovem limfomu in kronični limfocitni levkemiji (KLL) temelji na podatkih bolnikov iz kliničnih preskušanj in iz nadzora med obdobjem trženja. Ti bolniki so prejeli zdravilo MabThera kot samostojno zdravljenje (kot indukcijsko zdravljenje ali vzdrževalno zdravljenje po indukcijskem zdravljenju) ali v kombinaciji s kemoterapijo.

Najpogostejše opaženi neželeni učinek pri prejemnikih zdravila MabThera so bile z infuzijo povezane reakcije, ki so se pri večini bolnikov pojavile med prvo infuzijo. Incidenca simptomov, povezanih z infuzijo, se z nadaljnjimi infuzijami bistveno zmanjšuje in je po osmih odmerkih zdravila MabThera manjša kot 1 %.

Okužbe (predvsem bakterijske in virusne) so v kliničnih preskušanjih opazili pri 30–55 % bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom in pri 30–50 % bolnikov s KLL.

Najpogostejše zabeleženi ali opaženi resni neželeni učinki so bili:

- z infuzijo povezane reakcije (vključno s sindromom sproščanja citokinov, sindromom razpada tumorja), glejte poglavje 4.4;
- okužbe, glejte poglavje 4.4;

- kardiovaskularne bolezni, glejte poglavje 4.4.

Med drugimi resnimi neželenimi učinki so poročali tudi o reaktivaciji virusa hepatitisa B in o PML (glejte poglavje 4.4).

Pogostnost neželenih učinkov, zabeleženih med samostojnim zdravljenjem z zdravilom MabThera ali v kombinaciji s kemoterapijo, je povzeta v preglednici 1. Njihova pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, ki so jih opazili samo po prihodu zdravila na trg in za katere pogostnosti ni mogoče oceniti, so navedeni pod neznano pogostnostjo; glejte opombe.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 1. Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi preskušnji ali med nadzorom v obdobju trženja pri bolnikih z NHL in KLL, ki so se zdravili z zdravilom MabThera kot samostojnim/vzdrževalnim zdravljenjem ali v kombinaciji s kemoterapijo

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	bakterijske okužbe, virusne okužbe, *bronhitis	sepsa, *pljučnica, *febrilna okužba, *herpes zoster, *okužbe dihal, glivične okužbe, okužbe neznane etiologije, *akutni bronhitis, *sinuzitis, hepatitis B ¹		resna virusna okužba ² , s <i>pneumocystis jirovecii</i> povzročena pljučnica	progresivna multifokalna levkoencefalopatija	enterovirusni meningoencefalitis ^{2,3}
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija, levkopenija, *febrilna nevtropenija, *trombocitopenija	anemija, *pancitopenija, *granulocitopenija	motnje koagulacije, aplastična anemija, hemolitična anemija, limfadenopatija		prehodno zvečanje koncentracije IgM v serumu ⁴	pozna nevtropenija ⁴
Bolezni imunskega sistema	z infuzijo povezane reakcije ⁵ , angioedem	preobčutljivost		anafilaksija	sindrom lize tumorja, sindrom sproščanja citokinov ⁵ , serumska bolezen	z infuzijo povezana akutna reverzibilna trombocitopenija ⁵
Presnovne in prehranske motnje		hiperglikemija, zmanjšanje telesne mase, periferni edem, edem obraza, zvišanje LDH, hipokalcemija				
Psihiatrične motnje			potrtost, živčnost			
Bolezni živčevja		parestezije, hipestezija, agitiranost, nespečnost, vazodilatacija, omotica, anksioznost	dizgevizija		periferna nevropatija, paraliza obraznega živca ⁶	kranialna nevropatija, poslabšanje drugih čutov ⁶

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Očesne bolezni		motnje solzenja, konjunktivitis			hudo poslabšanje vida ⁶	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus, bolečine v ušesu				poslabšanje sluha ⁶
Srčne bolezni		+miokardni infarkt ^{5,7} , aritmija, +atrijska fibrilacija, tahikardija, +srčna bolezen	+odpoved levega prekata, +supraventrikularna tahikardija, +ventrikularna tahikardija, +angina pectoris, +ishemija miokarda, bradikardija	hude srčne bolezni ^{5,7}	srčno popuščanje ^{5,7}	
Žilne bolezni		hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija			vaskulitis (pretežno kožni), levkocitoklastični vaskulitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem ⁵ , bolezen dihal, bolečina v prsnem košu, dispneja, izrazitejši kašelj, rinitis	astma, <i>bronchiolitis obliterans</i> , bolezen pljuč, hipoksija	intersticijska bolezen pljuč ⁸	odpoved dihal ⁵	infiltracija pljuč
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, disfagija, stomatitis, zaprtost, dispepsija, neješčnost, draženje žrela	povečanje trebuha		perforacija prebavil ⁸	
Bolezni kože in podkožja	srbenje, izpuščaj, +alopecija	urtikarija, znojenje, nočno znojenje, +bolezen kože			hude bulozne kožne reakcije, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) ⁸	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		hipertonija, mialgija, artralgija, bolečina v hrbtu, bolečina v vratu, bolečina				
Bolezni sečil					ledvična odpoved ⁵	

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura, mrzlica, astenija, glavobol	tumorska bolečina, zardevanje, splošno slabo počutje, prehladni sindrom, ⁺ utrujenost, ⁺ drgetanje, ⁺ odpoved več organov ⁵	bolečina na mestu infundiranja			
Preiskave	zmanjšanje koncentracije IgG					

Pri vsakem izrazu so pri določitvi pogostnosti upoštevali neželene učinke vseh stopenj (od blage do hude), razen za izraze, označene s "+", kjer so pri določitvi pogostnosti upoštevali le hude neželene učinke (≥ 3 . stopnja po lestvici skupnih meril toksičnosti Nacionalnega inštituta za raka (NCI common toxicity criteria)). Navedena je samo največja pogostnost, ugotovljena v preskušanjih.

¹ Vključuje reaktivacijo in primarne okužbe; pogostnost temelji na režimu R-FC pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila, ali pri neodzivnih bolnikih.

² Glejte tudi poglavje okužbe spodaj.

³ Opaženo med spremljanjem po prihodu zdravila na trg.

⁴ Glejte tudi poglavje hematološki neželeni učinki spodaj.

⁵ Glejte tudi poglavje reakcije, povezane z infuzijo, spodaj. Redko so poročali o smrtnih primerih.

⁶ Znaki in simptomi kranialne nevropatije. Pojavili so se različno, tudi do nekaj mesecev po končanem zdravljenju z zdravilom MabThera.

⁷ Opaženi v glavnem pri bolnikih z obstoječimi boleznimi srca in/ali kardiotskično kemoterapijo ter pretežno v zvezi z reakcijami, povezanimi z infuzijo.

⁸ Vključujejo smrtno primere.

Naslednji izrazi so bili med kliničnimi preskušnji zabeleženi kot neželeni učinki, a so imeli v skupinah, ki so prejemale zdravilo MabThera, podobno ali nižjo incidenco kot v kontrolnih skupinah: hematotoksičnost, nevtropenična okužba, okužba sečil, senzorična motnja, pireksija.

O znakih in simptomih, ki bi lahko nakazovali reakcije, povezane z infuzijo, so poročali pri več kot 50 % bolnikov v kliničnih preskušanjih, v katerih so uporabljali intravensko obliko zdravila MabThera; večinoma so jih opazili med prvo infuzijo, po navadi v prvih dveh urah. Ti simptomi so bili navadno zvišana telesna temperatura, mrzlica in drgetanje. Med drugimi simptomi so bili pordevanje, angioedem, bronhospazem, bruhanje, navzea, urtikarija/izpuščaj, utrujenost, glavobol, draženje žrela, rinitis, srbenje, bolečina, tahikardija, hipertenzija, hipotenzija, dispneja, dispepsija, astenija in značilnosti sindroma razpada tumorja. Hude reakcije, povezane z infuzijo (npr. bronhospazem, hipotenzija), so se pojavile pri do 12 % bolnikov. V nekaterih primerih so poročali tudi o miokardnem infarktu, atrijski fibrilaciji, pljučnem edemu in akutni reverzibilni trombocitopeniji. Poslabšanje obstoječih bolezenskih stanj srca, kot je angina pectoris ali kongestivno srčno popuščanje, ali hude srčne bolezni (srčno popuščanje, miokardni infarkt, atrijska fibrilacija), pljučni edem, odpoved več organov, sindrom razpada tumorja, sindrom sproščanja citokinov, ledvična odpoved in odpoved dihal, so se pri bolnikih pojavili z nižjo ali neznano pogostnostjo. Incidenca simptomov in znakov, povezanih z infuzijo, se je z nadaljnjimi intravenskimi infuzijami precej zmanjšala in je bila do osmega cikla zdravljenja z zdravilom MabThera < 1 %.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

Zdravilo MabThera je pri 70 do 80 % bolnikov povzročilo zmanjšanje števila celic B, z zmanjšanjem koncentracije imunoglobulinov v serumu pa je bilo povezano le malo primerov.

V randomiziranih študijah so pri bolnikih, ki so prejemale zdravilo MabThera, opazili večjo incidenco lokaliziranih okužb s kandido in herpesom zostrom. Pri 4 % bolnikov, ki so prejemale zdravilo MabThera kot samostojno zdravljenje, so opazili hude okužbe. V primerjavi z opazovano skupino so med največ dveletnim vzdrževalnim zdravljenjem z zdravilom MabThera opazili večjo pogostnost okužb na splošno, vključno z okužbami 3. ali 4. stopnje. Pri okužbah, o katerih so poročali med

dveletnim zdravljenjem, kumulativne toksičnosti ni bilo. Poleg tega so med zdravljenjem z zdravilom MabThera opisane druge resne virusne okužbe, bodisi novonastale, ponovitve ali poslabšanja; nekatere so bile smrtne. Večina bolnikov je prejela zdravilo MabThera v kombinaciji s kemoterapijo ali v okviru presaditve krvotvornih matičnih celic. Primeri teh resnih virusnih okužb so okužbe, ki jih povzročajo herpesvirusi (citomegalovirus, virus varicela zoster in virus herpes simpleks), virus JC (progresivna multifokalna levkoencefalopatija), enterovirus (meningoencefalitis) in virus hepatitisa C (glejte poglavje 4.4). O smrtnih primerih PML, do katerih je prišlo po napredovanju bolezni in ponovnem zdravljenju, so poročali tudi v kliničnih preskušanjih. Poročali so o reaktivaciji virusa hepatitisa B, večinoma pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MabThera v kombinaciji s citotoksično kemoterapijo. Pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, je bila incidenca okužbe s hepatitisom B 3. ali 4. stopnje (reaktivacija in primarna okužba) 2 % pri R-FC v primerjavi z 0 % pri FC (fludarabinu in ciklofosfamid). Pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom, ki so se zdravili z zdravilom MabThera, so opazili napredovanje Kaposijevega sarkoma. Ti primeri so se pojavili pri neodobrenih indikacijah, večina bolnikov je bila HIV-pozitivna.

Hematološki neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih z zdravilom MabThera kot samostojnim zdravilom, ki so ga bolniki prejeli 4 tedne, so se pri manjšem številu bolnikov pojavile hematološke nepravilnosti, ki pa so bile običajno blage in reverzibilne. Huda nevtropenija (3. ali 4. stopnje) se je pojavila pri 4,2 % bolnikov, anemija pri 1,1 % in trombocitopenija pri 1,7 % bolnikov. Incidenca levkopenije in nevtropenije 3. ali 4. stopnje sta bili v skupini, ki je prejela vzdrževalno zdravljenje z zdravilom MabThera do 2 leti, višja (levkopenija: 5 %, nevtropenija: 10 %) kot v opazovani skupini (levkopenija: 2 %, nevtropenija: 4 %). Incidenca trombocitopenije je bila nizka (< 1 % 3. ali 4. stopnje) in se med zdravljenima skupinama ni razlikovala. Med zdravljenjem v študijah zdravila MabThera v kombinaciji s kemoterapijo sta bili 3. ali 4. stopnja levkopenije (R-CHOP 88 % v primerjavi s CHOP 79 %, R-FC 23 % v primerjavi s FC 12 %), nevtropenije (R-CVP 24 % v primerjavi s CVP 14 %, R-CHOP 97 % v primerjavi s CHOP 88 %, R-FC 30 % v primerjavi s FC 19 % pri predhodno nezdravljeni KLL) in pancitopenije (R-FC 3 % v primerjavi s FC 1 % pri predhodno nezdravljeni KLL) po navadi pogostejše kot s kemoterapijo samo. Toda višje incidence nevtropenije pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MabThera v kombinaciji s kemoterapijo, ni spremljala višja incidenca infekcijskih in parazitskih bolezni kot pri bolnikih, zdravljenih samo s kemoterapijo. V študijah z intravensko obliko zdravila MabThera pri bolnikih s KLL, ki še niso bili zdravljeni, in pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, so ocenili, da je bila pri do 25 % bolnikov, zdravljenih z R-FC, nevtropenija podaljšana (opredeljena kot število nevtrofilcev, ki med dnevoma 24 in 42 po zadnjem prejetem odmerku ostane pod $1 \times 10^9/l$) ali pa se je po zdravljenju z zdravilom MabThera in FC pojavila kasneje (opredeljena kot število nevtrofilcev pod $1 \times 10^9/l$ po 42. dnevu od zadnjega prejetega odmerka pri bolnikih, ki niso imeli podaljšane nevtropenije ali pa so si opomogli pred dnevom 42). Incidenca anemije se ni razlikovala. Poročali so o posameznih primerih pozne nevtropenije, ki se je pojavila več kot 4 tedne po zadnji infuziji zdravila MabThera. V študiji pri bolnikih s KLL v prvi liniji zdravljenja so imeli bolniki s stopnjo C po Binetu več neželenih dogodkov v skupini R-FC v primerjavi s skupino FC (R-FC 83 % proti FC 71 %). V študiji pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, so o trombocitopeniji 3. ali 4. stopnje poročali pri 11 % bolnikov v skupini R-FC v primerjavi z 9 % v skupini FC.

Pri bolnikih z Waldenstromovo makroglobulinemijo so v študijah z zdravilom MabThera po začetku zdravljenja opazili prehodna zvišanja koncentracij IgM v serumu, kar pa je lahko povezano s hiperviskoznostjo in sorodnimi simptomi. Prehodna zvišanja IgM so se običajno vrnila vsaj na raven pred zdravljenjem v 4 mesecih.

Kardiovaskularni neželeni učinki

O kardiovaskularnih neželenih učinkih so med kliničnimi preskušanji zdravila MabThera kot samostojnega zdravila poročali pri 18,8 % bolnikov. Najpogosteje so poročali o hipotenziji in hipertenziji. Med infuzijo sta se pojavili tudi aritmija 3. ali 4. stopnje (vključno z ventrikularno in supraventrikularno tahikardijo) in angina pectoris. Med vzdrževalnim zdravljenjem je bila incidenca srčnih bolezni 3. ali 4. stopnje med bolniki, zdravljenimi z zdravilom MabThera, in opazovano skupino primerljiva. O resnih neželenih učinkih, povezanih s srcem (vključno z atrijsko fibrilacijo,

miokardnim infarktom, popuščanjem levega prekata, ishemijo miokarda), so poročali pri 3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo MabThera in pri manj kot 1 % bolnikov v opazovani skupini. V študijah z zdravilom MabThera v kombinaciji s kemoterapijo je bila incidenca motenj srčnega ritma 3. ali 4. stopnje, predvsem supraventrikularnih aritmij, kot sta tahikardija in atrijska fibrilacija/undulacija, višja v skupini R-CHOP (14 bolnikov, 6,9 %) kot pa v skupini CHOP (3 bolniki, 1,5 %). Vse motnje srčnega ritma so se pojavile v povezavi z infuzijo zdravila MabThera ali pa so bile povezane s predispozicijskimi stanji, kot so zvišana telesna temperatura, okužba, akutni miokardni infarkt ali predhodna respiratorna ali kardiovaskularna bolezen. Incidenca preostalih srčnih dogodkov 3. in 4. stopnje (vključno s srčnim popuščanjem, miokardno boleznijo in manifestacijami koronarne bolezni) se med skupinama R-CHOP in CHOP ni razlikovala. Pri KLL je bila celokupna incidenca srčnih bolezni 3. ali 4. stopnje nizka, tako v študiji v prvi liniji zdravljenja (4 % R-FC, 3 % FC) kot tudi v študiji pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje (4 % R-FC, 4 % FC).

Dihala

Poročali so o primerih intersticijske bolezni pljuč, nekateri so bili smrtni.

Nevrološki neželeni učinki

Med obdobjem zdravljenja (faza induksijskega zdravljenja, ki je obsegalo R-CHOP vsaj osem ciklov), so se pri štirih bolnikih (2 %), zdravljenih z R-CHOP, ki so vsi imeli kardiovaskularne dejavnike tveganja, med prvim ciklom zdravljenja pojavili trombembolični cerebrovaskularni dogodki. Incidenca drugih trombemboličnih dogodkov se med terapevtskima skupinama ni razlikovala. Nasprotno pa so se cerebrovaskularni dogodki pojavili pri treh bolnikih (1,5 %) v skupini CHOP, vsi med obdobjem spremljanja. Pri KLL je bila celokupna incidenca bolezni živčevja 3. ali 4. stopnje nizka, tako v študiji v prvi liniji zdravljenja (4 % R-FC, 4 % FC) kot tudi v študiji pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje (3 % R-FC, 3 % FC).

Poročali so o primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) oziroma sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS - reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Med znaki in simptomi so bili motnje vida, glavobol, konvulzije in motnje zavesti s spremljajočo hipertenzijo ali brez nje. Diagnozo PRES/RPLS je treba potrditi s slikanjem možganov. Pri primerih PRES/RPLS, o katerih so poročali, so bili prisotni znani dejavniki tveganja za PRES/RPLS, vključno z bolnikovo osnovno boleznijo, hipertenzijo, imunosupresivnim zdravljenjem in/ali kemoterapijo.

Bolezni prebavil

Perforacijo prebavil, ki je v nekaterih primerih povzročila smrt, so opazili pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MabThera za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma. V večini teh primerov so zdravilo MabThera uporabili skupaj s kemoterapijo.

Koncentracija IgG

V kliničnem preskušanju za oceno vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom MabThera pri ponovitvi folikularnih limfomov ali neodzivni bolezni je bila mediana koncentracije IgG po induksijskem zdravljenju pod spodnjo mejo normalne vrednosti (SMN) (< 7 g/l) tako v opazovani skupini kot v skupini z zdravilom MabThera. V opazovani skupini se je mediana koncentracije IgG postopno povečevala nad spodnjo mejo normalne vrednosti, v skupini, ki je prejela zdravilo MabThera pa je ostala nespremenjena. Delež bolnikov s koncentracijo IgG pod spodnjo mejo normalne vrednosti je bil med 2-letnim zdravljenjem približno 60 % v skupini, ki je prejela zdravilo MabThera, v opazovani skupini pa se je zmanjšal (36 % po dveh letih).

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko sta bila opisana toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) ali Stevens-Johnsonov sindrom, v nekaterih primerih s smrtnim izidom.

Podskupine bolnikov – samostojno zdravljenje z zdravilom MabThera
Starejši bolniki (65 let in več)

Incidenca neželenih učinkov vseh stopenj ter učinkov 3. ali 4. stopnje je bila pri starejših bolnikih podobna kot pri mlajših (pod 65 let).

Obsežna bolezen

Bolniki z obsežno boleznijo so imeli višjo incidenco neželenih učinkov (3. ali 4. stopnje) kot bolniki brez obsežne bolezni (25,6 % v primerjavi s 15,4 %). Incidenca neželenih učinkov katere koli stopnje je bila v obeh skupinah podobna.

Ponovno zdravljenje

Odstotek bolnikov, pri katerih so se po ponovnem zdravljenju z zdravilom MabThera pojavili neželeni učinki, je bil podoben kakor po prvem zdravljenju (za neželene učinke katere koli stopnje in 3. ali 4. stopnje).

Podskupine bolnikov – kombinirano zdravljenje z zdravilom MabThera

Starejši bolniki (65 let in več)

Incidenca neželenih dogodkov krvi in limfatičnega sistema 3. ali 4. stopnje je bila pri bolnikih s KLL, ki predhodno še niso bili zdravljeni ali pri katerih se je bolezen ponovila oziroma se na predhodno zdravljenje niso odzvali, višja pri starejših bolnikih v primerjavi z mlajšimi bolniki (pod 65 let).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih preskušanj pri človeku je le malo izkušenj z odmerki, večjimi od odobrenega odmerka intravenske oblike zdravila MabThera. Največji do zdaj preizkušen intravenski odmerek zdravila MabThera pri človeku je 5000 mg (2250 mg/m²), preizkušen v študiji povečevanja odmerka pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo. Pri tem niso zaznali nobenih novih varnostnih signalov. Pri bolnikih, pri katerih pride do prevelikega odmerjanja, je treba infundiranje nemudoma prekiniti; bolnike pa skrbno nadzorovati.

V preskušanju s podkožno obliko zdravila MabThera SABRINA (BO22334) pri zdravljenju NHL so trem bolnikom podkožno obliko zdravila pomotoma dali intravensko do maksimalnega odmerka rituksimaba 2780 mg, a brez škodljivih učinkov.

Bolnike, pri katerih pride do prevelikega odmerjanja ali napake, povezane z zdravilom MabThera, je treba skrbno nadzorovati.

Med obdobjem trženja je bilo opisanih pet primerov prevelikega odmerjanja zdravila MabThera. V treh primerih niso poročali o nobenem neželenem dogodku. Dva opisana neželena dogodka sta bila gripi podobni simptomi (pri odmerku 1,8 g rituksimaba) in odpoved dihal s smrtnim izidom (pri odmerku 2 g rituksimaba).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, oznaka ATC: L01FA01.

Podkožna oblika zdravila MabThera vsebuje rekombinantno humano hialuronidazo (rHuPH20). To je encim, ki se uporablja za povečanje disperzije in absorpcije hkrati uporabljenih snovi, danih podkožno.

Mehanizem delovanja

Rituksimab se veže specifično na transmembranski antigen, CD20, neglikozilirani fosfoprotein, ki se nahaja na limfocitih pre-B in dozorelih limfocitih B. Antigen je izražen pri > 95 % vseh B-celičnih ne-Hodgkinovih limfomov.

CD20 najdemo tako na običajnih kot na malignih celicah B, vendar ne na matičnih krvotvornih celicah, pro-B-celicah, normalnih plazmatkah ali drugem normalnem tkivu. Po vezavi s protitelesom ne vstopa v notranjost celice, niti se ne odcepi s celične površine. CD20 ne kroži v plazmi kot prosti antigen in zato ne tekmuje za vezavo na protitelo.

Domena rituksimaba Fab se veže na antigen CD20 na B-limfocitih in prek domene Fc sproži imunska dogajanja, ki privedejo do razgradnje celic B. Mogoča mehanizma celične razgradnje sta od komplementa odvisna citotoksičnost (CDC - complement-dependent cytotoxicity), ki je posledica vezave C1q, in od protiteles odvisna celična citotoksičnost (ADCC - antibody-dependent cellular cytotoxicity), ki jo posreduje eden ali več receptorjev Fc γ na površini granulocitov, makrofagov ali naravnih celic ubijalk. Vezava rituksimaba na antigen CD20 na limfocitih B povzroči celično smrt v procesu apoptoze.

Farmakodinamični učinki

Število perifernih celic B se je po dokončanju prvega odmerka zdravila MabThera zmanjšalo pod normalno vrednost. Pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hematoloških malignih bolezni, so se celice B začele obnavljati v 6 mesecih zdravljenja, njihovo število pa se je v splošnem vrnilo v normalno stanje v 12 mesecih po končanem zdravljenju, pri nekaterih bolnikih pa je lahko trajalo dlje (mediani čas okrevanja je bil do 23 mesecev po indukcijskem zdravljenju). Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so takojšen upad števila celic B v periferni krvi opazili po dveh infuzijah 1000 mg zdravila MabThera v presledku 14 dni. Število perifernih celic B se je začelo povečevati od 24. tedna in znake ponovne populacije so opazili pri večini bolnikov do 40. tedna ne glede na to, ali so zdravilo MabThera prejeli kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z metotreksatom.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične izkušnje s podkožno obliko zdravila MabThera pri kronični limfocitni levkemiji

Pri bolnikih s KLL, ki še niso bili zdravljeni, so izvedli dvodelno, multicentrično, randomizirano, odprto, vzporedno preskušanje faze Ib (SAWYER BO25341). Namenjeno je bilo proučitvi neinferiornosti farmakokinetičnega profila ter učinkovitosti in varnosti podkožne oblike zdravila MabThera v kombinaciji s kemoterapijo.

Cilj 1. dela preskušanja je bil določiti odmerek podkožne oblike zdravila MabThera, ki v serumu doseže primerljivo najmanjšo koncentracijo zdravila MabThera pred naslednjim odmerkom (C_{trough}), kot jo doseže intravenska oblika zdravila MabThera. Skupno so vključili 64 bolnikov s KLL na kateri koli točki pred 5. ciklom med zdravljenjem z intravensko obliko zdravila MabThera v kombinaciji s kemoterapijo. Za 2. del preskušanja so izbrali 1600-mg odmerek podkožne oblike zdravila MabThera.

Cilj 2. dela preskušanja je bil potrditi neinferiornost najmanjše koncentracije pred naslednjim odmerkom (C_{trough}), dosežene z izbranim odmerkom podkožne oblike zdravila MabThera, v primerjavi z referenčnim odmerkom intravenske oblike zdravila MabThera.

Skupno so randomizirali 176 bolnikov s KLL v naslednji terapevtski skupini:

- Podkožna oblika zdravila MabThera (n = 88): prvi cikel z intravensko obliko zdravila MabThera v odmerku 375 mg/m² telesne površine v kombinaciji s kemoterapijo in nato nadaljnji cikli (2-6) podkožne oblike zdravila MabThera 1600 mg v kombinaciji s kemoterapijo.

- Intravenska oblika zdravila MabThera (n = 88): prvi cikel z intravensko obliko zdravila MabThera v odmerku 375 mg/m² telesne površine v kombinaciji s kemoterapijo, ki mu je sledilo 5 ciklov intravenske oblike zdravila MabThera v odmerku 500 mg/m² telesne površine v kombinaciji s kemoterapijo.

Deleži odgovorov analize 176 bolnikov v 2. delu preskušanja SAWYER so prikazani v preglednici 2.

Preglednica 2. Rezultati učinkovitosti za preskušanje SAWYER (BO25341) (populacija, ki so jo nameravali zdraviti)

		2. del n = 176	
		rituksimab: intravenska oblika (n = 88)	rituksimab: podkožna oblika (n = 88)
ORR ^a	ocena	80,7 % (n = 71)	85,2 % (n = 75)
	95-% IZ	[70,9 %; 88,3 %]	[76,1 %; 91,9 %]
CRR ^a	ocena	31,8 % (n = 28)	27,3 % (n = 24)
	95-% IZ	[22,3 %; 42,6 %]	[18,3 %; 37,8 %]
PFS ^b	Delež z dogodkom PFS	42,0 % (n = 37)	34,1 % (n = 30)
	Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,76 [0,47 %; 1,23 %]	

ORR: celokupni odgovor (Overall Response Rate)

CRR: popolni odgovor (Complete Response Rate)

PFS: preživetje brez napredovanja bolezni (Progression-Free Survival) (delež z dogodkom, napredovanjem/ponovitvijo bolezni ali smrtjo iz katerega koli vzroka)

^a v času obiska po 3-mesečnem spremljanju (2. del)

^b v času končne analize (mediana spremljanja 53 mesecev)

Skupno rezultati potrjujejo, da ima podkožna oblika zdravila MabThera v odmerku 1600 mg primerljivo razmerje med koristmi in tveganji kot intravenska oblika zdravila MabThera v odmerku 500 mg/m².

Imunogenost

Podatki iz razvojnega programa podkožne oblike zdravila MabThera kažejo, da je nastajanje protiteles proti rituksimabu po podkožni uporabi podobno, kot so ga opazili po intravenski uporabi. V preskušanju SAWYER (BO25341) je bila incidenca z zdravljenjem povzročenega/okrepljenega nastajanja protiteles proti rituksimabu v obeh terapevtskih skupinah podobna: 15 % v skupini z intravensko obliko v primerjavi z 12 % v skupini s podkožno obliko. Incidenca z zdravljenjem povzročenega/okrepljenega nastajanja protiteles proti rHuPH20 (rekombinantni humani hialuronidazi), ki so jo merili le v skupini bolnikov, ki je prejela podkožno obliko zdravila, je bila 12 %. Noben od bolnikov, ki je bil pozitiven na protitelesa proti rHuPH20, ni bil pozitiven na nevtralizirajoča protitelesa.

Klinični pomen pojava protiteles proti rituksimabu ali protiteles proti rHuPH20 po zdravljenju s podkožno obliko zdravila MabThera ni znan. Vpliva prisotnosti protiteles proti rituksimabu ali protiteles proti rHuPH20 na varnost, učinkovitost ali farmakokinetiko zdravila MabThera ni bilo.

Klinična učinkovitost in varnost zdravila MabThera koncentrat za raztopino za infundiranje pri kronični limfocitni anemiji

V dveh odprtih, randomiziranih preskušanjih so skupno 817 bolnikov s KLL, ki prej niso bili zdravljeni, ter 552 bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, randomizirali v skupino, ki je prejela kemoterapijo FC (fludarabin 25 mg/m², ciklofosamid 250 mg/m², 1. do 3. dan) vsake 4 tedne, 6 ciklov, ali zdravilo MabThera v kombinaciji s kemoterapijo FC (R-FC). Zdravilo MabThera so v prvem ciklu zdravljenja dajali v odmerku 375 mg/m² en dan pred kemoterapijo in v odmerku 500 mg/m² 1. dan vsakega naslednjega cikla zdravljenja. Iz študije pri bolnikih s KLL, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, so bili izključeni tisti, ki so bili predhodno zdravljeni z monoklonskimi protitelesi ali ki se niso odzvali na zdravljenje (ki niso dosegli delne remisije za vsaj 6 mesecev) s fludarabinom ali katerim drugim nukleozidnim analogom. V analizo učinkovitosti je bilo vključenih skupno 810 bolnikov (403 R-FC, 407 FC) iz študije pri bolnikih v prvi liniji zdravljenja (preglednici 2a ter 2b) ter 552 bolnikov (276 R-FC, 276 FC) iz študije pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje (preglednica 3).

V študiji pri bolnikih v prvi liniji zdravljenja po mediani opazovanja 48,1 meseca je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni 55 mesecev v skupini R-FC in 33 mesecev v skupini FC ($p < 0,0001$, test log-rang). Analiza celokupnega preživetja je pokazala signifikantno korist zdravljenja R-FC glede na samo kemoterapijo FC ($p = 0,0319$, test log-rang) (preglednica 2a). Korist v smislu preživetja brez napredovanja bolezni so konsistentno opažali pri večini podskupin, ki so jih analizirali glede na tveganje bolezni pred vključitvijo (npr. stopnjo po Binetu A-C) (preglednica 2b).

Preglednica 2a. Zdravljenje kronične limfocitne levkemije v prvi liniji.
Pregled rezultatov o učinkovitosti za zdravilo MabThera v kombinaciji s kemoterapijo FC v primerjavi s samo kemoterapijo FC - mediana opazovanja 48,1 meseca.

Parameter učinkovitosti	Kaplan-Meierjeva ocena mediane časa do dogodka (mesece)			Zmanjšanje tveganja
	FC (n = 409)	R-FC (n = 408)	log-rang p vrednost	
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
celokupno preživetje	NR	NR	0,0319	27 %
preživetje brez dogodka	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
odgovor (CR, nPR ali PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
CR	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
trajanje odgovora*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
preživetje brez bolezni**	48,9	60,3	0,0520	31 %
čas do novega zdravljenja	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Delež odgovorov in popolnih odgovorov so analizirali s testom hi-kvadrat. NR: nedoseženo; n.a. neaplikabilno

* aplikabilno samo za bolnike, ki so dosegli CR, nPR (nodularni delni odgovor), PR

** aplikabilno samo za bolnike, ki so dosegli CR

Preglednica 2b. Zdravljenje kronične limfocitne levkemije v prvi liniji. Razmerja ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni glede na stopnjo po Binetu (ITT) - mediana opazovanja 48,1 meseca.

Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	Število bolnikov		Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	p-vrednost (test Wald, ni prilagojen)
	FC	R-FC		
stopnja po Binetu A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
stopnja po Binetu B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
stopnja po Binetu C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

IZ: interval zaupanja

V študiji pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje, je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni (primarna končna točka) 30,6 meseca v skupini R-FC in 20,6 meseca v skupini FC ($p = 0,0002$, test log-rang). Korist v smislu preživetja brez napredovanja bolezni so opazali pri skoraj vseh podskupinah, ki so jih analizirali glede na tveganje bolezni pred vključitvijo. Poročali so o rahlem, vendar ne pomembnem izboljšanju celokupnega preživetja v skupini R-FC v primerjavi s skupino FC.

Pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali, farmakokinetičnih/kliničnih podatkov ni na voljo.

Preglednica 3. Zdravljenje kronične limfocitne levkemije pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila oziroma so bili neodzivni na zdravljenje - pregled rezultatov o učinkovitosti za zdravilo MabThera v kombinaciji s kemoterapijo FC v primerjavi s samo kemoterapijo FC (mediana opazovanja 25,3 meseca).

Parameter učinkovitosti	Kaplan-Meierjeva ocena mediane časa do dogodka (meseci)			Zmanjšanje tveganja
	FC (n = 276)	R-FC n = 276)	log-rang p vrednost	
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
celokupno preživetje	51,9	NR	0,2874	17 %
preživetje brez dogodka	19,3	28,7	0,0002	36 %
odgovor (CR, nPR, ali PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
CR	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
trajanje odgovora*	27,6	39,6	0,0252	31 %
preživetje brez bolezni**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
čas do novega zdravljenja KLL	34,2	NR	0,0024	35 %

Delež odgovorov in popolnih odgovorov so analizirali s testom hi-kvadrat.

*: aplikabilno samo za bolnike, ki so dosegli CR, nPR (nodularni delni odgovor), PR; NR: nedoseženo; n.a. neaplikabilno

**: aplikabilno samo za bolnike, ki so dosegli CR

Rezultati iz drugih podpornih študij z uporabo zdravila MabThera v kombinaciji z drugimi kemoterapijami (vključno s CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustinom in kladribinom) za zdravljenje bolnikov s KLL, ki predhodno še niso bili zdravljeni in/ali pri katerih se je bolezen ponovila oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali, so prav tako pokazali visok delež celokupnih odgovorov s

koristjo v smislu preživetja brez napredovanja bolezni, vendar z rahlo večjo toksičnostjo (predvsem mielotoksičnostjo). Te študije podpirajo uporabo zdravila MabThera s katero koli kemoterapijo. Podatki, pridobljeni pri približno 180 bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z zdravilom MabThera, dokazujejo klinično korist (vključno s CR) in podpirajo ponovno zdravljenje z zdravilom MabThera.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev izsledkov študij z rituksimabom za vse podskupine pediatrične populacije s kronično limfocitno levkemijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Bolnikom s KLL, ki še niso bili zdravljeni, so v kombinaciji s kemoterapijo (fludarabinom in ciklofosfamidom (FC)) po opravljenem prvem ciklu zdravljenja z intravensko obliko zdravila MabThera dajali podkožno obliko zdravila v fiksnem odmerku 1600 mg, in sicer 5 ciklov podkožno v 4-tedenskih presledkih. C_{max} zdravila MabThera v serumu je bila v 6. ciklu nižja v skupini, ki je prejela podkožno obliko zdravila, kot v skupini, ki je prejela intravensko obliko zdravila. Geometrična sredina (KV %) je bila s podkožno obliko 202 (36,1) $\mu\text{g/ml}$ in z intravensko 280 (24,6) $\mu\text{g/ml}$; razmerje geometričnih sredin ($C_{max \text{ s.c.}}/C_{max \text{ i.v.}}$) je bilo tako 0,719 (90-% IZ: 0,653; 0,792).

Geometrična sredina časa do največje koncentracije (t_{max}) je bila v skupini s podkožno obliko zdravila približno 3 dni; pri intravenski obliki zdravila MabThera je bil t_{max} dosežen na koncu ali blizu konca infuzije. Geometrične sredine C_{trough} (KV %) v 5. ciklu (pred odmerkom 6. cikla) so bile višje v skupini, ki je zdravilo MabThera prejela podkožno (97,5 $\mu\text{g/ml}$ (42,6)), kot v skupini, ki je zdravilo MabThera prejela intravensko (61,5 $\mu\text{g/ml}$ (63,9)); prilagojeno razmerje geometričnih sredin [90-% IZ] je bilo 1,53 [1,27–1,85]. Podobno so bile geometrične sredine AUC (KV %) v 6. ciklu višje pri skupini, ki je zdravilo prejela podkožno, kot pri skupini, ki ga je prejela intravensko; geometrična sredina AUC (KV %) je bila s podkožno obliko 4088 $\mu\text{g}\cdot\text{dan/ml}$ (34,2) in z intravensko obliko 3630 $\mu\text{g}\cdot\text{dan/ml}$ (32,8); prilagojeno razmerje geometričnih sredin [90-% IZ] je bilo 1,10 [0,98–1,24].

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize študije BO25341 (SAWYER) je bila ocenjena absolutna biološka uporabnost 68,4 %.

Porazdelitev/izločanje

Ocenjeni razpolovni čas podkožne oblike zdravila MabThera 1600 mg je 30 dni, ocenjen očistek kreatinina je 0,22 l/dan in volumen porazdelitve centralnega razdelka 4,65 l.

Posebne skupine bolnikov

Kot je značilno za monoklonska protitelesa, so farmakokinetični parametri rituksimaba odvisni od telesne velikosti. Vsi očistki in volumski parametri so se povečevali s telesno površino. Poleg tega je bil centralni volumen nekoliko (9 %) nižji pri ženskah kot pri moških. Parametri absorpcije so se za podkožno obliko zdravila zmanjševali z naraščajočim indeksom telesne mase. Pogojne simulacije, v katerih so povzeli vplive vseh telesnih mer na izpostavljenost rituksimabu, so pokazale, da fiksno podkožno odmerjanje v primerjavi z intravenskim, ki je prilagojeno na telesno maso, po eni strani povzroča večje razlike v izpostavljenosti zdravilu (C_{trough} in AUC_{τ}) med bolniki z majhnimi in velikimi telesnimi merami, po drugi strani pa omogoča ohranjanje vrednosti C_{trough} in AUC_{τ} za vse bolnike ne glede na telesne mere na ravneh, ki niso nižje od tistih, ki jih dosežemo z intravenskim odmerjanjem. S tem je dosežena vsaj enaka ciljna nasičenost kot pri intravenskem odmerjanju. Pri bolnikih s telesno maso > 90 kg so pri intravenskem in podkožnem režimu odmerjanja zabeležili enake C_{trough} . Pri bolnikih s telesno maso 60–90 kg in < 60 kg so bile povprečne C_{trough} po intravenskem odmerjanju v primerjavi s podkožnim manjše: približno 16 % manjše v skupini s telesno maso 60–90 kg in približno 34 % manjše v skupini s telesno maso < 60 kg. Podobno so pri bolnikih s telesno površino v zgornji

tretjini zabeležili enake C_{trough} pri intravenskem in podkožnem režimu. Pri bolnikih s telesno površino v srednji in spodnji tretjini so pri intravenskem odmerjanju v primerjavi s podkožnim odmerjanjem zabeležili približno 12 % oz. 26 % manjše povprečne C_{trough} .

Poleg odvisnosti od telesne velikosti je bil od-časa-odvisen-očistek večji pri bolnikih z večjim tumorjem v izhodišču, kar je skladno s tarčno posredovanim izločanjem (target-mediated elimination). Večji od-časa-odvisen-očistek pri bolnikih z višjim bremenom bolezni je povzročil nižjo začetno izpostavljenost zdravilu in podaljšanje časa, potrebnega za doseganje enake izpostavljenosti kot pri bolnikih z nižjim bremenom bolezni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rituksimab se je izkazal kot visokospecifičen za antigen CD20 na celicah B. Študije toksičnosti pri opicah *Cynomologus* niso pokazale drugih učinkov od pričakovanega farmakološkega upada števila celic B v periferni krvi in limfatičnem tkivu.

Študije razvojne toksičnosti so izvajali na opicah *Cynomologus* z odmerki do 100 mg/kg (zdravljenje od 20. do 50. gestacijskega dne) in niso pokazale znakov toksičnosti za zarodek zaradi rituksimaba. Opazili pa so od odmerka odvisen farmakološki upad števila celic B v limfatičnih organih ploda, ki je trajal tudi postnatalno, spremljalo ga je tudi znižanje IgG pri prizadetih mladičih. Število celic B se je pri teh živalih vrnilo na normalno raven v 6 mesecih po rojstvu in ni ogrožalo reakcije na imunizacijo.

Standardni testi za raziskovanje mutagenosti niso bili izvedeni, kajti tovrstni testi za to molekulo niso relevantni. Dolgoročnih študij na živalih za ugotavljanje kancerogenega potenciala rituksimaba niso izvedli.

Specifičnih študij za ugotavljanje učinkov rituksimaba ali rHuPH20 na plodnost niso izvedli. V študijah splošne toksičnosti pri opicah *Cynomolgus* niso opazili škodljivih učinkov na reproduktivne organe samcev ali samic. Poleg tega so ugotovili, da rHuPH20 ni vplival na kakovost semena.

V študijah embrio-fetalnega razvoja pri miših je rHuPH20 povzročil manjšo telesno maso in izgubo implantatov pri sistemskih izpostavljenostih, ki so občutno presegale terapevtsko izpostavljenost pri človeku.

Ni dokazov, da bi sistemska izpostavljenost rHuPH20 povzročila dismorfogenezo (tj. teratogenost).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

rekombinantna humana hialuronidaza (rHuPH20)
histidin
histidin-klorid monohidrat
 α,α -trehaloza-dihidrat
metionin
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Med podkožno obliko zdravila MabThera in polipropilenskim ali polikarbonatnim materialom brizg niso ugotovili inkompatibilnosti; prav tako jih niso ugotovili z nerjavnimi iglami za prenos in injiciranje ali polietilenskimi koničnimi zamaški luer.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Po prvem odprtju

Ko je zdravilo preneseno iz viale v brizgo, je raztopina podkožne oblike zdravila MabThera fizikalno in kemično stabilna 48 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in potem 8 ur pri temperaturi 30 °C na difuzni dnevni svetlobi.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, mora priprava potekati v kontroliranih in preverjenih aseptičnih pogojih. Čas in pogoji shranjevanja pred uporabo so odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 do 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz brezbarvnega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, z aluminijsko prekrivno zaporo in modro plastično snemno ploščico; viala vsebuje 1600 mg rituksimaba/13,4 ml.

Vsaka škatla vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo MabThera je bistra brezbarvna tekočina v sterilnih vialah za enkratno uporabo, apirogena in brez konzervansov. Za pripravo zdravila MabThera uporabite sterilno injekcijsko iglo in brizgo. Na viali je nalepka, na kateri je navedena jakost zdravila, način uporabe in indikacija. To nalepko morate z viale odlepiti in jo pred uporabo nalepiti na brizgo. Pri uporabi in odstranjevanju brizg in drugih ostrih medicinskih odpadkov je treba strogo upoštevati naslednje:

- Igel in brizg se nikdar ne sme ponovno uporabiti.
- Vse uporabljene igle in brizge zavrzite v vsebnik za ostre odpadke (proti prebadanju varen vsebnik za enkratno uporabo).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/98/067/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. junij 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 20. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
ZDA

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056 5802
ZDA

Samsung BioLogics
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987
Koreja

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (Glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Kadar predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se ju lahko predloži istočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Neonkološke indikacije:

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da bodo vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo MabThera, prejeli:

povzetek glavnih značilnosti zdravila,
opozorilno kartico za bolnika.

Opozorilna kartica za bolnika z neonkološke indikacije mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- informacije o nujnosti, da jo imajo bolniki pri sebi ves čas in jo pokažejo vsem zdravstvenim delavcem, ki jih zdravijo,
- opozorilo za tveganje okužb in PML, vključno s simptomi,
- informacije o nujnosti, da bolniki nemudoma obvestijo svojega zdravnika, če se pri njih pojavijo kateri od teh simptomov.

Vsebina in oblika opozorilne kartice za bolnika morata biti pred razdeljevanjem dogovorjeni s pristojnim nacionalnim organom.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

MabThera 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
rituksimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala vsebuje 10 mg/ml rituksimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev citrat, polisorbit 80, natrijev klorid, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina, voda za injekcije.

Za dodatne informacije preberite navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

100 mg/10 ml

2 viali po 10 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po razredčitvi

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/067/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

MabThera 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
rituksimab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

za intravensko uporabo po razredčitvi

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 ml viala (10 mg/ml)
100 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

MabThera 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
rituksimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala vsebuje 10 mg/ml rituksimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev citrat, polisorbit 80, natrijev klorid, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina, voda za
injekcije.

Za dodatne informacije preberite navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

500 mg/50 ml

1 viala po 50 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po razredčitvi

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/067/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

MabThera 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
rituksimab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

za intravensko uporabo po razredčitvi

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

50 ml viala (10 mg/ml)
500 mg/50 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

MabThera 1400 mg raztopina za podkožno injiciranje
rituksimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala vsebuje 1400 mg/11,7 ml rituksimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

rekombinantna humana hialuronidaza (rHuPH20)
histidin
histidin-klorid monohidrat
 α,α -trehaloza-dihidrat
metionin
polisorbat 80
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1400 mg/11,7 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za subkutano uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/067/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

MabThera 1400 mg raztopina za podkožno injiciranje
rituksimab
subkutano

2. POSTOPEK UPORABE

samo za subkutano uporabo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1400 mg/11,7 ml

6. DRUGI PODATKI

Podatki, navedeni na nalepki

Lot
MabThera 1400 mg
rituksimab

1400 mg/11,7 ml

s.c. pri ne-Hodgkinovem limfomu

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

MabThera 1600 mg raztopina za podkožno injiciranje
rituksimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala vsebuje 1600 mg/13,4 ml rituksimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

rekombinantna humana hialuronidaza (rHuPH20)
histidin
histidin-klorid monohidrat
 α, α -trehaloza-dihidrat
metionin
polisorbat 80
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1600 mg/13,4 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

samo za subkutano uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/067/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

MabThera 1600 mg raztopina za podkožno injiciranje
rituksimab
subkutano

2. POSTOPEK UPORABE

samo za subkutano uporabo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1600 mg/13,4 ml

6. DRUGI PODATKI

Podatki, navedeni na nalepki

Lot
MabThera 1600 mg
rituksimab

1600 mg/13,4 ml

s.c. pri kronični limfocitni levkemiji

BESEDILO OPOZORILNE KARTICE ZA BOLNIKA Z NEONKOLOŠKO INDIKACIJO

<u>Opozorilna kartica za bolnike, ki prejemajo zdravilo MabThera za neonkološke bolezni</u> Zakaj ste prejeli to kartico? Ker prejimate zdravilo MabThera, je večja verjetnost, da dobite okužbo. Na tej kartici je opisano: • Kaj morate vedeti, preden prejmete zdravilo MabThera • Kateri so znaki okužbe • Kaj storite, če menite, da imate morda okužbo Na hrbtni strani sta zapisani tudi vaše in zdravnikovo ime ter telefonska številka. Kaj morate storiti s to kartico? • Kartico imejte vedno pri sebi, na primer v denarnici ali torbici. • Pokažite jo vsem zdravnikom, medicinskim sestram in zobozdravnikom, ki jih obiščete – ne samo specialistu, ki vam predpiše zdravilo MabThera. Kartico pri sebi hranite še 2 leti po zadnjem odmerku zdravila MabThera, ker se lahko neželeni učinki pojavijo več mesecev po zdravljenju. Kdaj ne smete prejeti zdravila MabThera? Zdravila MabThera ne smete prejeti, če imate aktivno okužbo ali resno težavo s svojim imunskim sistemom. Zdravniku ali medicinski sestri povejte, če jemljete ali ste jemali zdravila, ki lahko vplivajo na vaš imunski sistem, kar vključuje tudi kemoterapijo. Kateri so znaki okužbe?	Kaj še morate vedeti? Redko lahko zdravilo MabThera povzroči resno možgansko okužbo, imenovano progresivna multifokalna levkoencefalopatija ali PML. Ta je lahko smrtna. • Znaki PML vključujejo: - zmedenost, izgubo spomina ali težave pri mišljenju, - izgubo ravnotežja ali spremembo v načinu hoje ali govora, - zmanjšano moč ali šibkost na eni strani telesa, - zamegljen vid ali izgubo vida. Če se pri vas pojavi kateri koli od teh znakov ali simptomov, nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Povejte, da se zdravite z zdravilom MabThera. Kje lahko dobite več informacij? Za več informacij preberite navodilo za uporabo zdravila MabThera. Začetek zdravljenja in podatki za stik Datum zadnje infuzije: _____ Datum prve infuzije: _____ Bolnikovo ime: _____ Zdravnikovo ime: _____ Zdravnikov telefon: _____ Poskrbite, da boste na vsak pregled pri zdravniku prinesli seznam vseh drugih zdravil, ki jih uporabljate. Če imate kakršna koli vprašanja o tej kartici, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
---	--

Bodite pozorni na naslednje znake okužbe: • zvišana telesna temperatura ali neprestano kašljanje, • izguba telesne mase, • bolečina, ne da bi se poškodovali, • splošno slabo počutje ali brezvoljnost. Če se pri vas pojavi kateri koli od teh znakov ali simptomov, nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Povejte, da se zdravite z zdravilom MabThera.	
---	--

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

MabThera 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje MabThera 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje rituksimab

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo MabThera in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo MabThera
3. Kako se daje zdravilo MabThera
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila MabThera
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo MabThera in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo MabThera

Zdravilo MabThera vsebuje učinkovino rituksimab, ki je vrsta beljakovine, imenovana monoklonsko protitelo. Veže se na površino vrste belih krvnih celic, limfocitov B. Ko se rituksimab veže na površino teh celic, povzroči njihovo smrt.

Za kaj uporabljamo zdravilo MabThera

Zdravilo MabThera se uporablja za zdravljenje več različnih bolezni pri odraslih in otrocih. Zdravnik vam lahko zdravilo MabThera predpiše za zdravljenje:

a) ne-Hodgkinovega limfoma

Ne-Hodgkinov limfom je bolezen limfatičnega tkiva (ta je del imunskega sistema), ki prizadene vrsto belih krvnih celic, limfocite B.

Pri odraslih lahko zdravilo MabThera uporabljamo samostojno ali skupaj z drugimi zdravili, ki jih imenujemo kemoterapija.

Pri odraslih bolnikih, pri katerih takšno zdravljenje deluje, je mogoče zdravilo MabThera uporabljati kot vzdrževalno zdravljenje še dve leti po dokončanju začetnega zdravljenja.

Pri otrocih in mladostnikih zdravilo MabThera uporabljamo v kombinaciji s kemoterapijo.

b) kronične limfocitne levkemije

Kronična limfocitna levkemija (KLL) je najbolj pogosta oblika levkemije pri odraslih. Še posebno prizadene limfocite, celice B, ki nastajajo v kostnem mozgu in se razvijajo v limfnih vozličih. Bolniki s KLL imajo preveč nenormalnih limfocitov, ki se kopičijo predvsem v kostnem mozgu in krvi. Nastajanje teh nenormalnih limfocitov B je vzrok simptomom, ki jih morda imate. Zdravilo MabThera v kombinaciji s kemoterapijo uniči te celice, ki se postopno odstranijo iz telesa z biološkimi procesi.

c) revmatoidnega artritisa

Zdravilo MabThera uporabljamo za zdravljenje revmatoidnega artritisa, ki je bolezen sklepov. Limfociti B sodelujejo pri nastanku nekaterih simptomov, ki jih imate. Zdravilo MabThera se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri bolnikih, ki so se že zdravili z drugimi zdravili, vendar so prenehala delovati, niso bila dovolj učinkovita ali pa so povzročala neželene učinke. Zdravilo MabThera se običajno jemlje skupaj z zdravilom, imenovanim metotreksat.

Zdravilo MabThera upočasni nastanek okvar sklepov, ki so posledica revmatoidnega artritisa, ter izboljša vašo sposobnost za opravljanje običajnih dnevnih aktivnosti.

Na zdravljenje z zdravilom MabThera se najbolje odzovejo tisti bolniki, pri katerih je krvni test za revmatoidni faktor (RF) in/ali anti-ciklični citrulinirani peptid (anti-CCP) pozitiven. Oba testa sta pri revmatoidnem artritisu običajno pozitivna in pomagata pri potrditvi diagnoze.

d) granulomatoze s poliangiitisom ali mikroskopskega poliangiitisa

Zdravilo MabThera se uporablja za zdravljenje odraslih in otrok, starih 2 leti in več, z granulomatozo s poliangiitisom (prej imenovano Wegenerjeva granulomatoza) ali mikroskopskim poliangiitisom; daje se v kombinaciji s kortikosteroidi.

Granulomatoza s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis sta dve obliki vnetja krvnih žil, ki večinoma prizadeneta pljuča in ledvice, a lahko prizadeneta tudi druge organe. V nastanek teh bolezni so vpleteni limfociti B.

e) navadnega pemfigusa

Zdravilo MabThera se uporablja za zdravljenje bolnikov z zmernim do hudim navadnim pemfigusom. Navadni pemfigus je avtoimunska bolezen, ki povzroča boleče mehurje na koži ter sluznici ust, nosu, žrela in spolovil.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo MabThera

Zdravila MabThera ne smete prejeti, če:

- ste alergični na rituksimab, druge podobne beljakovine ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- imate trenutno hudo, aktivno okužbo;
- imate oslabil imunski sistem;
- imate hudo srčno popuščanje ali hudo, neurejeno srčno bolezen in imate tudi revmatoidni artritis, granulomatozo s poliangiitisom, mikroskopski poliangiitis ali navadni pemfigus.

Če kar koli od naštetega velja za vas, ne smete prejeti zdravila MabThera. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo MabThera.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo MabThera:

- če ste kdaj imeli okužbo z virusom hepatitisa, ali če menite, da jo imate zdaj. V maloštevilnih primerih namreč lahko bolezen zaradi zdravila MabThera ponovno izbruhne; to je lahko v zelo redkih primerih smrtno. Bolnike, ki so kdaj imeli okužbo z virusom hepatitisa B, bo zdravnik skrbno spremljal glede znakov te okužbe;
- če ste kdaj imeli težave s srcem (npr. angino pectoris, razbijanje srca ali srčno popuščanje) ali težave z dihanjem.

Če kar koli od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo MabThera. Zdravnik bo morda moral med zdravljenjem z zdravilom MabThera posebej poskrbeti za vas.

To zdravilo vsebuje 7,0 mg polisorbata 80 v eni 10-ml viali in 35 mg polisorbata 80 v eni 50-ml viali, kar je enako 0,7 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

Z zdravnikom se posvetujte tudi, če menite, da boste v kratkem potrebovali katero koli cepljenje, vključno s cepljenji, ki bi jih potrebovali za potovanje v druge države. Nekatera cepiva se ne smejo dajati sočasno z zdravilom MabThera ali nekaj mesecev po prejetju tega zdravila. Zdravnik bo preveril, ali bi morali biti cepljeni, preden boste dobili zdravilo MabThera.

Če imate revmatoidni artritis, granulomatozo s poliangiitisom, mikroskopski poliangiitis ali navadni pemfigus, zdravniku povejte tudi:

- če menite, da bi lahko imeli okužbo, četudi blago, kot je prehlad. Celice, ki jih zdravilo MabThera uniči, pomagajo pri borbi proti okužbam, zato morate počakati, da se okužba pozdravi, preden prejmete zdravilo MabThera. Zdravniku povejte tudi, če imate pogoste ali hude okužbe.

Otroci in mladostniki

Ne-Hodgkinov limfom

Zdravilo MabThera je mogoče uporabiti za zdravljenje otrok in mladostnikov, starih 6 mesecev ali več, ki imajo ne-Hodgkinov limfom, specifično CD20-pozitivni difuzni limfom velikih celic B (DLBCL), Burkittov limfom (BL)/Burkittovo levkemijo (akutno levkemijo zrelih celic B) (BAL) ali Burkittovemu podobni limfom (BLL).

Preden boste dobili to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če ste vi ali vaš otrok mlajši od 18 let.

Granulomatoza s poliangiitisom ali mikroskopski poliangiitis

Zdravilo MabThera se lahko uporablja za zdravljenje otrok in mladostnikov, starih 2 leti in več, z granulomatozo s poliangiitisom (prej imenovano Wegenerjeva granulomatoza) ali mikroskopskim poliangiitisom. O uporabi zdravila MabThera pri otrocih in mladostnikih z drugimi boleznimi namreč ni veliko informacij.

Predn boste dobili to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če ste vi ali vaš otrok mlajši od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo MabThera

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To velja tudi za zeliščna zdravila. Zdravilo MabThera namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil in obratno – tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila MabThera.

Še zlasti morate zdravniku povedati:

- če jemljete zdravila za visok krvni tlak. Morda vam bo naročil, da ne jemljite teh drugih zdravil 12 ur, preden boste dobili zdravilo MabThera. Nekaterim ljudem se namreč med prejemanjem zdravila MabThera krvni tlak zniža;
- če ste kdaj jemali zdravila, ki vplivajo na imunski sistem – na primer kemoterapijo ali imunosupresivna zdravila.

Če kar koli od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo MabThera.

Nosečnost in dojenje

Zdravniku ali medicinski sestri morate povedati, če ste noseči, menite, da ste noseči, ali načrtujete zanositev. Zdravilo MabThera namreč prehaja skozi posteljico (placento) in lahko škoduje otroku. Če bi lahko zanosili, morate vi in vaš partner med uporabo zdravila MabThera uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Učinkovito kontracepcijsko zaščito morate nadaljevati še 12 mesecev po zadnjem odmerku zdravila MabThera.

Zdravilo MabThera v zelo majhnih količinah prehaja v materino mleko. Ker dolgoročni učinki na dojene otroke niso znani, iz previdnostnih razlogov dojenje med zdravljenjem z zdravilom MabThera in še 6 mesecev po njem ni priporočljivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znano, ali zdravilo MabThera vpliva na vašo sposobnost za upravljanje vozil ali strojev.

Zdravilo MabThera vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 52,6 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) v 10-ml viali in 263,2 mg natrija v 50-ml viali, kar je enako 2,6 % (za 10-ml vialo) in 13,2 % (za 50-ml vialo) priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe.

3. Kako se daje zdravilo MabThera

Kako se zdravilo daje

Zdravilo MabThera vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, ki ima izkušnje z uporabo takšnih zdravil. Med dajanjem tega zdravila vas bodo skrbno nadzorovali. To je potrebno, ker se vam lahko pojavijo neželeni učinki.

Zdravilo MabThera boste dobili v intravenski infuziji.

Zdravila, ki jih boste dobili pred vsakim dajanjem zdravila MabThera

Preden boste dobili zdravilo MabThera, boste dobili druga zdravila (to imenujemo premedikacija) za preprečitev ali zmanjšanje možnih neželenih učinkov.

Koliko zdravila boste dobili in kako pogosto

a) Če se zdravite zaradi ne-Hodgkinovega limfoma

- Če prejimate samo zdravilo MabThera, ga boste prejeli enkrat na teden 4 tedne. Zdravljenje se lahko ponovi.
- Če prejimate zdravilo MabThera skupaj s kemoterapijo, ga boste dobili isti dan kot kemoterapijo. Ta se po navadi daje na 3 tedne, do osemkrat.
- Če se boste dobro odzvali na zdravljenje, boste lahko zdravilo MabThera dobivali kot vzdrževalno zdravljenje na dva meseca ali tri, in sicer dve leti. Zdravnik lahko to spremeni, odvisno od tega, kako se odzovete na zdravilo.
- Če ste mlajši od 18 let, boste zdravilo MabThera dobili skupaj s kemoterapijo. Zdravilo MabThera boste dobili do 6-krat v obdobju od 3,5 do 5,5 meseca.

b) Če se zdravite zaradi kronične limfocitne levkemije

Ko se boste zdravili z zdravilom MabThera v kombinaciji s kemoterapijo, boste dobili infuzijo zdravila MabThera 0. dan 1. cikla in nato 1. dan vsakega naslednjega cikla, skupaj 6 ciklov. Dolžina vsakega cikla je 28 dni. Kemoterapijo boste dobili po infuziji zdravila MabThera. Zdravnik se bo odločil ali boste sočasno prejeli tudi podporno zdravljenje.

c) Če se zdravite zaradi revmatoidnega artritisa

Vsako zdravljenje sestavljata dve ločeni infuziji, ki ju boste prejeli z dvotedenskim premorom. Zdravljenje z zdravilom MabThera se lahko ponovi. Glede na znake in simptome vaše bolezni se bo zdravnik odločil, kdaj boste ponovno zdravljeni z zdravilom MabThera. To je lahko šele čez nekaj mesecev.

d) Če se zdravite zaradi granulomatoze s poliangiitisom ali mikroskopskega poliangiitisa

Zdravljenje z zdravilom MabThera obsega štiri ločene infuzije, ki jih dobite v presledkih enega tedna. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom MabThera boste ponavadi dobili kortikosteroide v injekciji. Kortikosteroide, ki jih boste uživali, pa vam zdravnik lahko za zdravljenje vaše bolezni uvede kadar koli.

Če ste stari 18 let ali več in se boste na zdravilo dobro odzvali, boste lahko zdravilo MabThera prejeli kot vzdrževalno zdravljenje. Tega boste dobili v 2 ločenih infuzijah v presledku 2 tednov, nadaljevalo pa se bo z 1 infuzijo vsakih 6 mesecev najmanj 2 leti. Zdravnik se lahko odloči, da vas bo z zdravilom MabThera zdravil dlje (do 5 let), odvisno od tega, kako se odzovete na zdravilo.

e) Če se zdravite zaradi navadnega pemfigusa

Vsak cikel zdravljenja obsega dve ločeni infuziji, ki ju boste dobili v presledku 2 tednov. Če se boste na zdravilo dobro odzvali, boste lahko zdravilo MabThera prejemali kot vzdrževalno zdravljenje. Tega boste dobili 1 leto in 18 mesecev po začetnem zdravljenju in nato vsakih 6 mesecev, če bo treba, a zdravnik vam lahko ta razpored spremeni, odvisno od tega, kako se odzovete na zdravilo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih, a nekateri so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Redko so bili nekateri od teh neželenih učinkov smrtni.

Reakcije, povezane z infuzijo

Med infuzijo ali v prvih 24 urah po njej se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura, mrazjenje in drgetanje. Manj pogosto se lahko pri nekaterih bolnikih pojavijo bolečina na mestu infundiranja, mehurji, srbenje, slabost (navzea), utrujenost, glavobol, težave z dihanjem, zvišan krvni tlak, piskajoče dihanje, nelagodje v grlu, otekanje jezika ali grla, srbeč ali smrkvav nos, bruhanje, pordevanje ali hitro in močno utripanje srca, srčna kap ali nizko število trombocitov. Obstoječa bolezen srca in angina pectoris se lahko poslabšata. **Nemudoma povejte osebi, ki vam ali vašemu otroku daje infuzijo**, če se pri vas ali vašem otroku pojavi kateri od teh simptomov, ker bo morda treba infuzijo upočasniti ali jo ustaviti. Morda boste potrebovali dodatno zdravljenje z zdravili, kot so antihistaminiki ali paracetamol. Ko ti simptomi izginejo ali se izboljšajo, se lahko infuzija nadaljuje. Po drugi infuziji je pojav teh reakcij manj verjeten. Zdravnik se lahko odloči za prenehanje zdravljenja z zdravilom MabThera, če so te reakcije resne.

Okužbe

Zdravniku nemudoma povejte, če se vam ali vašemu otroku pojavijo znaki okužbe, na primer:

- zvišana telesna temperatura, kašelj, vneto grlo, pekoča bolečina pri uriniranju, občutek šibkosti ali splošno slabo počutje;
- poslabšanje spomina, motnje mišljenja, težave s hojo ali izguba vida – lahko so posledica zelo redke, resne okužbe možganov, ki je včasih smrtna (imenujemo jo progresivna multifokalna levkoencefalopatija ali PML);
- zvišana telesna temperatura, glavobol in tog vrat, nekoordiniranost (ataksija), osebnostna sprememba, halucinacije, motnja zavesti, konvulzije ali koma – lahko so posledica resne okužbe možganov (enterovirusnega meningoencefalitisa), ki je lahko smrtna.

Med zdravljenjem z zdravilom MabThera ste lahko bolj nagnjeni k okužbam. Te okužbe so pogosto prehladi, opisani pa so bili tudi primeri pljučnice, okužb sečil in resnih virusih okužb. Naštete so spodaj pod naslovom Drugi neželeni učinki.

Če se zdravite zaradi revmatoidnega artritisa, granulomatoze s poliangiitisom, mikroskopskega poliangiitisa ali navadnega pemfigusa, boste te podatke našli tudi na opozorilni kartici za bolnika, ki vam jo je dal vaš zdravnik. Pomembno je, da to kartico hranite pri sebi in da jo pokažete vašemu partnerju ali skrbniku.

Kožne reakcije

Zelo redko se lahko pojavijo huda stanja z mehurji na koži, ki so lahko življenjsko ogrožujoča. Rdečina, pogosto povezana z mehurji, se lahko pojavi na koži ali na sluznici, kot je notranjost ustne votline, področje genitalij ali vek, prisotna je lahko tudi zvišana telesna temperatura. **Nemudoma povejte zdravniku, če se pri vas pojavi kateri od teh simptomov.**

Drugi neželeni učinki so:

- a) Če se vi ali vaš otrok zdravite zaradi ne-Hodgkinovega limfoma ali kronične limfocitne levkemije

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bakterijske ali virusne okužbe, bronhitis
- majhno število belih krvnih celic (z zvišano telesno temperaturo ali brez nje) ali krvnih celic, ki jih imenujemo trombociti (krvne ploščice)
- siljenje na bruhanje
- plešasti predeli na lasišču, mrzlica, glavobol
- zmanjšana imunost – zaradi manjše koncentracije protiteles, imenovanih imunoglobulini (IgG), v krvi; ta protitelesa pomagajo pri zaščiti proti okužbam

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužba krvi (sepsa), pljučnica, pasovec, prehlad, okužbe sapnic (bronhov), glivične okužbe, okužbe neznanega vzroka, vnetje obnosnih votlin, hepatitis B
- majhno število rdečih krvnih celic (anemija), majhno število vseh krvnih celic
- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- velika koncentracija krvnega sladkorja, hujšanje, oteklost obraza in telesa, visoka raven encima LDH v krvi, majhna koncentracija kalcija v krvi
- neobičajni občutki na koži – na primer omrtvičenost, mravljinčenje, zbadanje, pekoč občutek, občutek gomazenja na koži, slabše zaznavanje dotika
- nemir, bolnik težko zaspi
- močna zardelost obraza in drugih predelov kože zaradi razširjenja žil
- omotica ali občutek tesnobe
- močnejše solzenje, težave s solznimi izvodili, vnetje očesa (konjunktivitis)
- zvonjenje v ušesih, bolečine v ušesu
- težave s srcem – na primer srčni infarkt, neredno ali hitro bitje srca
- visok ali nizek krvni tlak (nizek krvni tlak zlasti po hitrem vstajanju)
- skrčenje mišic v dihalih, ki povzroči piskajoče dihanje (bronhospazem), vnetje, draženje pljuč, žrela ali obnosnih votlin, kratka sapa, izcedek iz nosu
- bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, draženje ali razjede v žrelu in ustih, težave s požiranjem, zaprtost, težave z želodcem
- motnje hranjenja, nezadostno uživanje hrane, kar povzroči hujšanje
- koprivnica, močnejše znojenje, nočno znojenje
- težave z mišicami – na primer napete mišice, bolečine v sklepih ali mišicah, bolečine v hrbtu in vratu
- tumorska bolečina
- splošno nelagodje, neprijetno počutje ali utrujenost, tresenje, znaki gripe
- odpoved več organov

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- motnje strjevanja krvi, zmanjšano nastajanje rdečih krvnih celic in povečano propadanje rdečih krvnih celic (aplastična hemolitična anemija), oteklost ali povečanje bezgavk
- slabo razpoloženje in izguba zanimanja ali veselja za početje stvari, živčnost
- motnje okušanja – na primer spremenjen okus stvari
- težave s srcem – na primer upočasnen srčni utrip ali bolečina v prsih (angina pectoris)
- astma, telesne organe doseže premalo kisika
- oteklost trebuha

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri 1 od 10 000 bolnikov):

- kratkotrajno povečanje količine nekaterih vrst protiteles v krvi (imenujemo jih imunoglobulini – IgM), snovi v krvi, ki nastajajo zaradi razgradnje odmirajočih rakavih celic
- okvara živcev v rokah in nogah, paraliza obraza

- srčno popuščanje
- simptomi vnetja žil, vključno s tistimi, ki vodijo v kožo
- odpoved dihanja
- okvara črevesne stene (predrtje)
- hude težave s kožo, ki povzročijo mehurje in so lahko smrtno nevarne. Rdečina, pogosto povezana z mehurji, se lahko pojavi na koži ali na sluznici, kot je notranjost ustne votline, področje genitalij ali vek, prisotna je lahko tudi zvišana telesna temperatura
- ledvična odpoved
- hudo poslabšanje vida

Neznana pogostnost (kako pogosto se pojavijo naslednji neželeni učinki, ni znano):

- zmanjšanje števila belih krvnih celic, ki se ne pojavi takoj
- zmanjšanje števila trombocitov tik po infundiranju zdravila – to je mogoče odpraviti, a v redkih primerih je lahko smrtno
- poslabšanje sluha, poslabšanje drugih čutov
- okužba/vnetje možganov in možganskih ovojnic (enterovirusni meningoencefalitis)

Otroci in mladostniki z ne-Hodgkinovim limfomom:

Na splošno so bili neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih z ne-Hodgkinovim limfomom podobni kot pri odraslih z ne-Hodgkinovim limfomom ali kronično limfocitno levkemijo. Najpogostejši neželeni učinki so bili zvišana telesna temperatura v povezavi z majhnim številom določene vrste belih krvnih celic (nevtrofilcev), vnetje ali razjede ustne sluznice in alergijske reakcije (preobčutljivost).

b) Če se zdravite zaradi revmatoidnega artritisa

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe, kot je pljučnica (bakterijska okužba)
- bolečina pri uriniranju (okužba sečil)
- alergijske reakcije, ki se najverjetneje pojavijo med infuzijo. Lahko se pojavijo tudi do 24 ur po infuziji
- spremembe krvnega tlaka, slabost, kožni izpuščaji, zvišana telesna temperatura, srbenje, smrkav ali zamašen nos ter kihanje, drgetanje, hitro bitje srca in utrujenost
- glavobol
- spremembe rezultatov laboratorijskih preiskav, ki jih naroči vaš zdravnik. Te vključujejo zmanjšanje količine nekaterih specifičnih beljakovin v krvi (imunoglobulinov), ki pomagajo varovati pred okužbami

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužbe, kot je vnetje bronhijev (bronhitis)
- občutek zamašenosti ali utripajoča bolečina za nosom, lici in očmi (sinuzitis), bolečina v trebuhu, bruhanje in driska, težave z dihanjem
- glivična okužba stopal (športno stopalo)
- zvečana koncentracija holesterola v krvi
- nenormalni občutki v koži, kot je otrplost, mravljinčenje, zbadanje ali žarjenje, išias, migrena, omotica
- izpadanje las
- tesnoba, depresija
- slaba prebava, driska, zgaga, vnetje in/ali razjede v žrelu in ustih
- bolečina v trebuhu, hrbtu, mišicah in/ali sklepih

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zadrževanje odvečne tekočine v obrazu in telesu
- vnetje, draženje in/ali stiskanje v pljučih ter v žrelu, kašljanje
- kožne reakcije, kot so koprivnica, srbenje in izpuščaji

- alergijske reakcije, vključno s piskanjem ali kratko sapo, otekanjem obraza in jezika ter kolapsom

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- skupek simptomov, ki se pojavi v nekaj tednih po prejemu infuzije zdravila MabThera, in vključuje alergijske reakcije, kot so kožni izpuščaji, srbenje, bolečine v sklepih, otekle bezgavke in zvišano telesno temperaturo
- huda stanja z mehurji na koži, ki so lahko življenjsko ogrožujoča. Rdečina, pogosto povezana z mehurji, se lahko pojavi na koži ali na sluznici, kot je notranjost ustne votline, področje genitalij ali vek, prisotna je lahko tudi zvišana telesna temperatura

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- resna virusna okužba
- okužba/vnetje možganov in možganskih ovojnic (enterovirusni meningoencefalitis)

Drugi neželeni učinki zdravila MabThera, o katerih so poročali redko, vključujejo zmanjšano število belih krvnih celic (nevtrofilcev), ki pomagajo v boju proti okužbam. Nekatere okužbe so lahko hude (prosimo glejte informacije pod naslovom **Okužbe** v tem poglavju).

c) Če se zdravite zaradi granulomatoze s poliangiitisom ali mikroskopskega poliangiitisa oziroma se zdravi vaš otrok

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe, npr. okužbe v prsih, okužbe sečil (bolečine pri odvajanju vode), prehladi in okužbe s herpesom
- pojav alergijskih reakcij je najverjetnejši med infuzijo, a pojavijo se lahko 24 ur po infuziji
- driska
- kašelj ali kratka sapa
- krvavitve iz nosu
- zvišan krvni tlak
- boleči sklepi ali hrbet
- trzanje ali tresenje mišic
- omotičnost
- tremor (tresenje, pogosto tresenje rok)
- nespečnost
- otekanje rok ali gležnjev

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- slaba prebava
- zaprtje
- kožni izpuščaji, vključno z aknami ali lisami
- pordevanje ali rdečina kože
- zvišana telesna temperatura
- zamašen nos ali izcedek iz nosu
- napete ali boleče mišice
- bolečina v mišicah ali dlane ali stopalih
- nizko število rdečih krvnih celic (anemija)
- nizko število trombocitov v krvi
- povečanje količine kalija v krvi
- spremembe v srčnem ritmu ali hitreje (kot je običajno) bitje srca

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- huda stanja z mehurji na koži, ki so lahko življenjsko ogrožujoča. Rdečina, pogosto povezana z mehurji, se lahko pojavi na koži ali na sluznici, kot je notranjost ustne votline, področje genitalij ali vek, prisotna je lahko tudi zvišana telesna temperatura

- ponovitev predhodne okužbe s hepatitisom B

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- resna virusna okužba
- okužba/vnetje možganov in možganskih ovojnic (enterovirusni meningoencefalitis)

Otroci in mladostniki z granulomatozo s poliangiitisom ali mikroskopskim poliangiitisom

Na splošno so neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih z granulomatozo s poliangiitisom ali mikroskopskim poliangiitisom podobne vrste kot tisti pri odraslih z granulomatozo s poliangiitisom ali mikroskopskim poliangiitisom. Najbolj pogosti neželeni učinki so bile okužbe, alergijske reakcije in siljenje na bruhanje (navzea).

d) Če se zdravite zaradi navadnega pemfigusa

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- alergijske reakcije, ki se najverjetneje pojavijo med infuzijo, a se lahko pojavijo tudi do 24 ur po infuziji
- glavobol
- okužbe, kot so okužbe pljuč
- dolgotrajna depresija
- izpadanje las

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužbe, kot so običajen prehlad, okužbe z virusom herpes, očesne okužbe, glivice v ustih in okužbe sečil (bolečina ob uriniranju)
- spremembe razpoloženja, kot sta razdražljivost in depresija
- bolezni kože, kot so srbenje, koprivnica in benigne bule
- občutek utrujenosti ali omotičnosti
- zvišana telesna temperatura
- bolečine v sklepih ali hrbtu
- bolečina v trebuhu
- bolečina v mišicah
- hitrejša bitje srca kot običajno

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- resna virusna okužba
- okužba/vnetje možganov in možganskih ovojnic (enterovirusni meningoencefalitis)

Zdravilo MabThera lahko povzroči tudi spremembe izvidov laboratorijskih preiskav, ki jih naroči vaš zdravnik.

Če prejimate zdravilo MabThera skupaj z drugimi zdravili, se nekateri neželeni učinki lahko pojavijo zaradi drugih zdravil.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila MabThera

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo MabThera

- Učinkovina zdravila je rituksimab. 10-ml viala vsebuje 100 mg rituksimaba (10 mg/ml). 50-ml viala vsebuje 500 mg rituksimaba (10 mg/ml).
- Pomožne snovi so natrijev citrat (E 331), polisorbit 80 (E 433), natrijev klorid, natrijev hidroksid (E 524), klorovodikova kislina (E 507) in voda za injekcije. Glejte poglavje 2 “Zdravilo MabThera vsebuje natrij”.

Izgled zdravila MabThera in vsebina pakiranja

Zdravilo MabThera 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra do opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina v brezbarvni stekleni viali s fluorosmolnim laminatnim gumijastim zamaškom in aluminijastim tesnilom z odstranljivo rdečo plastično zaporko.

10-ml viala: škatla z 2 vialama

Zdravilo MabThera 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra do opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina v brezbarvni stekleni viali s fluorosmolnim laminatnim gumijastim zamaškom in aluminijastim tesnilom z odstranljivo sivo plastično zaporko.

50-ml viala: škatla z 1 vialo

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta
Ireland/L-Irlanda
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Navodilo za uporabo

MabThera 1400 mg raztopina za podkožno injiciranje rituksimab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo MabThera in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo MabThera
3. Kako se daje zdravilo MabThera
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila MabThera
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo MabThera in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo MabThera

Zdravilo MabThera vsebuje učinkovino rituksimab. Ta učinkovina je vrsta beljakovine; imenujemo jo monoklonsko protitelo. Veže se na površino vrste belih krvnih celic, ki jih imenujemo limfociti B. Ko se rituksimab veže na njihovo površino, odmrjejo.

Zdravilo MabThera je na voljo v obliki za infundiranje v veno (z imenom MabThera 100 mg in MabThera 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje) in v obliki za injiciranje pod kožo (z imenom MabThera 1400 mg ali MabThera 1600 mg raztopina za podkožno injiciranje).

Za kaj uporabljamo zdravilo MabThera

Zdravilo MabThera 1400 mg se uporablja za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma pri odraslih.

- Ne-Hodgkinov limfom je bolezen limfnega sistema (ta je del imunskega sistema) in prizadene vrsto belih krvnih celic, limfocite B.

Zdravilo MabThera 1400 mg lahko uporabljamo samostojno ali skupaj z drugimi zdravili, ki jih imenujemo kemoterapija.

Na začetku zdravljenja boste zdravilo MabThera vedno dobili v intravenski infuziji.

Pozneje lahko zdravilo MabThera dobivate v injekciji pod kožo. Vaš zdravnik bo presodil, kdaj začeti z injekcijami zdravila MabThera.

Pri bolnikih, pri katerih takšno zdravljenje deluje, je mogoče zdravilo MabThera uporabljati kot vzdrževalno zdravljenje še dve leti po dokončanju začetnega zdravljenja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo MabThera

Zdravila MabThera ne smete prejeti:

- če ste alergični na rituksimab, druge podobne beljakovine ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na hialuronidazo (encim, ki pomaga povečati absorpcijo injicirane učinkovine),
- če imate trenutno hudo, aktivno okužbo,

- če imate oslabele imunski sistem.

Če kar koli od naštetega velja za vas, ne smete prejeti zdravila MabThera. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo MabThera.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo MabThera:

- če ste kdaj imeli okužbo z virusom hepatitisa, ali če menite, da jo imate zdaj. V maloštevilnih primerih namreč lahko bolezen zaradi zdravila MabThera ponovno izbruhne; to je lahko v zelo redkih primerih smrtno. Bolnike, ki so kdaj imeli okužbo z virusom hepatitisa B, bo zdravnik skrbno spremljal glede znakov te okužbe;
- če ste kdaj imeli težave s srcem (npr. angino pectoris, razbijanje srca ali srčno popuščanje) ali težave z dihanjem.

Če kar koli od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo MabThera. Zdravnik bo morda moral med zdravljenjem z zdravilom MabThera posebej poskrbeti za vas.

To zdravilo vsebuje 7,02 mg polisorbata 80 v eni 15-ml viali, kar je enako 0,6 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

Z zdravnikom se posvetujte tudi, če menite, da boste v kratkem potrebovali katero koli cepljenje, vključno s cepljenji, ki bi jih potrebovali za potovanje v druge države. Nekatera cepiva se ne smejo dajati sočasno z zdravilom MabThera ali nekaj mesecev po prejetju tega zdravila. Zdravnik bo preveril, ali bi morali biti cepljeni, preden boste dobili zdravilo MabThera.

Otroci in mladostniki

Pred boste dobili to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če ste vi ali vaš otrok mlajši od 18 let. O uporabi zdravila MabThera pri otrocih in mladostnikih namreč ni veliko informacij.

Druga zdravila in zdravilo MabThera

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To velja tudi za zeliščna zdravila. Zdravilo MabThera namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil in obratno – tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila MabThera.

Še zlasti morate zdravniku povedati:

- če jemljete zdravila za visok krvni tlak. Morda vam bo naročil, da ne jemljite teh drugih zdravil 12 ur, preden boste dobili zdravilo MabThera. Nekaterim ljudem se namreč med prejetjem zdravila MabThera krvni tlak zniža;
- če ste kdaj jemali zdravila, ki vplivajo na imunski sistem – na primer kemoterapijo ali imunosupresivna zdravila.

Če kar koli od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo MabThera.

Nosečnost in dojenje

Zdravniku ali medicinski sestri morate povedati, če ste noseči, menite, da ste noseči, ali načrtujete zanositev. Zdravilo MabThera namreč prehaja skozi posteljico (placento) in lahko škoduje otroku. Če bi lahko zanosili, morate vi in vaš partner med uporabo zdravila MabThera uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Z učinkovito kontracepcijsko zaščito morate nadaljevati še 12 mesecev po zadnjem odmerku zdravila MabThera.

Zdravilo MabThera v zelo majhnih količinah prehaja v materino mleko. Ker dolgoročni učinki na dojene otroke niso znani, iz previdnostnih razlogov dojenje med zdravljenjem z zdravilom MabThera in še 6 mesecev po njem ni priporočljivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znano, ali zdravilo MabThera vpliva na vašo sposobnost za upravljanje vozil ali strojev.

Zdravilo MabThera vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 11,7-ml vialo, kar pomeni, da je v bistvu »brez natrija«.

3. Kako se daje zdravilo MabThera

Kako se zdravilo daje

Zdravilo MabThera vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, ki ima izkušnje z uporabo takšnih zdravil. Med dajanjem tega zdravila vas bodo skrbno nadzorovali. To je potrebno, ker se vam lahko pojavijo neželeni učinki.

Na začetku zdravljenja boste zdravilo MabThera vedno dobili v intravenski infuziji.

Pozneje boste zdravilo MabThera dobivali s podkožno injekcijo približno 5 minut. Na stekleni viali je nalepka s podatki o zdravilu, ki jo bo zdravnik ali medicinska sestra pred injiciranjem zdravila nalepila na brizgo.

Vaš zdravnik bo presodil, kdaj začeti z injekcijami zdravila MabThera.

Kadar se to zdravilo injicira pod kožo, ga je treba injicirati v predel trebuha, ne v druge predele telesa. Prav tako se ga ne sme injicirati v predele trebuha, kjer je koža pordela, podpluta, občutljiva, trda ali ima znamenja ali brazgotine.

Zdravila, ki jih boste dobili pred vsakim dajanjem zdravila MabThera

Preden boste dobili zdravilo MabThera, boste dobili druga zdravila (to imenujemo premedikacija) za preprečitev ali zmanjšanje možnih neželenih učinkov.

Koliko zdravila boste dobili in kako pogosto

- Zdravilo MabThera boste dobili isti dan kot kemoterapijo. Ta se po navadi daje na 3 tedne, do 8-krat.
- Če se boste dobro odzvali na zdravljenje, boste lahko zdravilo MabThera dobivali kot vzdrževalno zdravljenje na dva meseca ali tri, in sicer dve leti.

Zdravnik lahko to spremeni, odvisno od tega, kako se odzovete na zdravilo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih, a nekateri so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Redko so bili nekateri od teh neželenih učinkov smrtni.

Reakcije na mestu, kjer je bilo dano zdravilo

Številnim bolnikom se pojavijo nekateri lokalni neželeni učinki na mestu, kjer je bilo injicirano zdravilo MabThera. Med njimi so bolečina, oteklost, podplutba, krvavitev, pordelost kože, srbenje in izpuščaj.

Zdravnik se lahko odloči za prenehanje zdravljenja z zdravilom MabThera, če so te reakcije resne.

Okužbe

Svojemu zdravniku nemudoma povejte, če se vam pojavijo znaki okužbe, na primer:

- zvišana telesna temperatura, kašelj, vneto grlo, pekoča bolečina pri uriniranju, občutek šibkosti ali splošno slabo počutje
- poslabšanje spomina, motnje mišljenja, težave s hojo ali izguba vida – lahko so posledica zelo redke, resne okužbe možganov, ki je bila smrtna (imenujemo jo progresivna multifokalna levkoencefalopatija ali PML)
- zvišana telesna temperatura, glavobol in tog vrat, nekoordiniranost (ataksija), osebnostna sprememba, halucinacije, motnja zavesti, konvulzije ali koma – lahko so posledica resne okužbe možganov (enterovirusnega meningoencefalitisa), ki je lahko smrtna

Med zdravljenjem z zdravilom MabThera ste lahko bolj nagnjeni k okužbam. Te okužbe so pogosto prehladi, opisani pa so bili tudi primeri pljučnice in okužb sečil. Naštete so spodaj pod naslovom Drugi neželeni učinki.

Drugi neželeni učinki so:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bakterijske ali virusne okužbe, bronhitis
- majhno število belih krvnih celic (z zvišano telesno temperaturo ali brez nje) ali krvnih celic, ki jih imenujemo trombociti (krvne ploščice)
- siljenje na bruhanje
- plešasti predeli na lasišču, mrzlica, glavobol
- zmanjšana imunost – zaradi manjše koncentracije protiteles, imenovanih imunoglobulin (IgG), v krvi; ta protitelesa pomagajo pri zaščiti proti okužbam

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužba krvi (sepsa), pljučnica, pasovec, prehlad, okužbe sapnic (bronhov), glivične okužbe, okužbe neznanega vzroka, vnetje obnosnih votlin, hepatitis B
- majhno število rdečih krvnih celic (anemija), majhno število vseh krvnih celic
- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- velika koncentracija krvnega sladkorja, hujšanje, oteklost obraza in telesa, visoka raven encima LDH v krvi, majhna koncentracija kalcija v krvi
- neobičajni občutki na koži – na primer omrtvičenost, mravljinčenje, zbadanje, pekoč občutek, občutek gomazenja na koži, slabše zaznavanje dotika
- nemir, bolnik težko zaspi
- močna zardelost obraza in drugih predelov kože zaradi razširjenja žil
- omotica ali občutek tesnobe
- močnejše solzenje, težave s solznimi izvodili, vnetje očesa (konjunktivitis)
- zvonjenje v ušesih, bolečine v ušesu
- težave s srcem – na primer srčni infarkt, neredno ali hitro bitje srca
- visok ali nizek krvni tlak (nizek krvni tlak zlasti po hitrem vstajanju)
- skrčenje mišic v dihalih, ki povzroči piskajoče dihanje (bronhospazem), vnetje, draženje pljuč, žrela ali obnosnih votlin, kratka sapa, izcedek iz nosu
- bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, draženje ali razjede v žrelu in ustih, težave s požiranjem, zaprtost, težave z želodcem
- motnje hranjenja, nezadostno uživanje hrane, kar povzroči hujšanje
- koprivnica, močnejše znojenje, nočno znojenje
- težave z mišicami – na primer napete mišice, bolečine v sklepih ali mišicah, bolečine v hrbtu in vratu
- tumorske bolečine
- splošno nelagodje, neprijetno počutje ali utrujenost, tresenje, znaki gripe
- odpoved več organov

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- motnje strjevanja krvi, zmanjšano nastajanje rdečih krvnih celic in povečano propadanje rdečih krvnih celic (aplastična hemolitična anemija), oteklost ali povečanje bezgavk
- slabo razpoloženje in izguba zanimanja ali veselja za početje stvari, živčnost
- motnje okušanja – na primer spremenjen okus stvari
- težave s srcem – na primer upočasnen srčni utrip ali bolečina v prsih (angina pectoris)
- astma, telesne organe doseže premalo kisika
- oteklost trebuha

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- kratkotrajno povečanje količine nekaterih vrst protiteles v krvi (imenujemo jih imunoglobulini – IgM), snovi v krvi, ki nastajajo zaradi razgradnje odmirajočih rakavih celic
- okvara živcev v rokah in nogah, paraliza obraza
- srčno popuščanje
- simptomi vnetja žil, vključno s tistimi, ki vodijo v kožo
- odpoved dihanja
- okvara črevesne stene (predrtje)
- hude težave s kožo, ki povzročijo mehurje in so lahko smrtno nevarne
- ledvična odpoved
- hudo poslabšanje vida (znak poškodbe možganskih živcev)

Neznana pogostnost (kako pogosto se pojavijo naslednji neželeni učinki, ni znano):

- zmanjšanje števila belih krvnih celic, ki se ne pojavi takoj
- zmanjšanje števila trombocitov tik po infundiranju zdravila – to je mogoče odpraviti, a v redkih primerih je lahko smrtno
- poslabšanje sluha, poslabšanje drugih čutov
- okužba/vnetje možganov in možganskih ovojnic (enterovirusni meningoencefalitis)

Zdravilo MabThera lahko povzroči tudi spremembe izvidov laboratorijskih preiskav, ki jih opravi zdravnik.

Če zdravilo MabThera prejimate skupaj z drugimi zdravili, so nekateri neželeni učinki, ki se vam pojavijo, lahko posledica drugih zdravil.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila MabThera

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 do 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo MabThera 1400 mg raztopina za podkožno injiciranje

- Učinkovina je rituksimab. Ena viala vsebuje 1400 mg/11,7 ml rituksimaba. En mililiter vsebuje 120 mg rituksimaba.
- Druge sestavine zdravila so rekombinantna humana hialuronidaza (rHuPH20), histidin, histidin-klorid monohidrat, α,α -trehaloza-dihidrat, metionin, polisorbit 80 (E 433) in voda za injekcije. Glejte poglavje 2 "Zdravilo MabThera vsebuje natrij".

Izgled zdravila MabThera 1400 mg raztopina za podkožno injiciranje in vsebina pakiranja

Zdravilo MabThera je za uporabo pripravljeno, bistra do opalescenčna, brezbarvna do rumenkasta tekočina, ki je na voljo kot raztopina za podkožno injiciranje v brezbarvni stekleni viali z zamaškom iz butilne gume, z aluminijско prekrivno zaporo in plastično rožnato snemno ploščico.

Ena viala vsebuje 1400 mg/11,7 ml rituksimaba. Vsaka škatla vsebuje eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet

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

Proizvajalec

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemčija

Za vse informacije o tem zdravilu se obrnite na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Navodilo za uporabo

MabThera 1600 mg raztopina za podkožno injiciranje rituksimab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo MabThera in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo MabThera
3. Kako se daje zdravilo MabThera
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila MabThera
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo MabThera in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo MabThera

Zdravilo MabThera vsebuje učinkovino rituksimab. Ta učinkovina je vrsta beljakovine; imenujemo jo monoklonsko protitelo. Veže se na površino vrste belih krvnih celic, ki jih imenujemo limfociti B. Ko se rituksimab veže na njihovo površino, odmrejo.

Zdravilo MabThera je na voljo v obliki za infundiranje v veno (z imenom MabThera 100 mg in MabThera 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje) in v obliki za injiciranje pod kožo (z imenom MabThera 1400 mg ali MabThera 1600 mg raztopina za podkožno injiciranje).

Za kaj uporabljamo zdravilo MabThera

Zdravilo MabThera 1600 mg se uporablja za zdravljenje kronične limfocitne levkemije pri odraslih.

- Kronična limfocitna levkemija (KLL) je najbolj pogosta oblika levkemije pri odraslih. Posebno prizadene vrsto belih krvnih celic, imenovano limfociti B, ki nastajajo v kostnem mozgu in se razvijajo v limfnih vozličkih. Bolniki s KLL imajo preveč nenormalnih limfocitov, ki se kopičijo predvsem v kostnem mozgu in krvi. Nastajanje teh nenormalnih limfocitov B je vzrok simptomom, ki jih morda imate.
Zdravilo MabThera v kombinaciji s kemoterapijo uniči te celice, ki se postopno odstranijo iz telesa z biološkimi procesi.

Zdravilo MabThera 1600 mg boste dobili skupaj z drugimi zdravili, ki jih imenujemo kemoterapija. Na začetku zdravljenja boste zdravilo MabThera vedno dobili v intravenski infuziji.

Pozneje lahko zdravilo MabThera dobivate v injekciji pod kožo. Vaš zdravnik bo presodil, kdaj začeti z injekcijami zdravila MabThera.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo MabThera

Zdravila MabThera ne smete prejeti:

- če ste alergični na rituksimab, druge podobne beljakovine ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na hialuronidazo (encim, ki pomaga povečati absorpcijo injicirane učinkovine),
- če imate trenutno hudo, aktivno okužbo,

- če imate oslabele imunski sistem.

Če kar koli od naštetega velja za vas, ne smete prejeti zdravila MabThera. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo MabThera.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo MabThera:

- če ste kdaj imeli okužbo z virusom hepatitisa, ali če menite, da jo imate zdaj. V maloštevilnih primerih namreč lahko bolezen zaradi zdravila MabThera ponovno izbruhne; to je lahko v zelo redkih primerih smrtno. Bolnike, ki so kdaj imeli okužbo z virusom hepatitisa B, bo zdravnik skrbno spremljal glede znakov te okužbe
- če ste kdaj imeli težave s srcem (npr. angino pectoris, razbijanje srca ali srčno popuščanje) ali težave z dihanjem.

Če kar koli od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo MabThera. Zdravnik bo morda moral med zdravljenjem z zdravilom MabThera posebej poskrbeti za vas.

To zdravilo vsebuje 8,04 mg polisorbata 80 v eni 20-ml viali, kar je enako 0,6 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

Z zdravnikom se posvetujte tudi, če menite, da boste v kratkem potrebovali katero koli cepljenje, vključno s cepljenji, ki bi jih potrebovali za potovanje v druge države. Nekatera cepiva se ne smejo dajati sočasno z zdravilom MabThera ali nekaj mesecev po prejetju tega zdravila. Zdravnik bo preveril, ali bi morali biti cepljeni, preden boste dobili zdravilo MabThera.

Otroci in mladostniki

Preden boste dobili to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če ste vi ali vaš otrok mlajši od 18 let. O uporabi zdravila MabThera pri otrocih in mladostnikih namreč ni veliko informacij.

Druga zdravila in zdravilo MabThera

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To velja tudi za zeliščna zdravila. Zdravilo MabThera namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil in obratno – tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila MabThera.

Še zlasti morate zdravniku povedati:

- če jemljete zdravila za visok krvni tlak. Morda vam bo naročil, da ne jemljite teh drugih zdravil 12 ur, preden boste dobili zdravilo MabThera. Nekaterim ljudem se namreč med prejetjem zdravila MabThera krvni tlak zniža;
- če ste kdaj jemali zdravila, ki vplivajo na imunski sistem – na primer kemoterapijo ali imunosupresivna zdravila.

Če kar koli od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo MabThera.

Nosečnost in dojenje

Zdravniku ali medicinski sestri morate povedati, če ste noseči, menite, da ste noseči, ali načrtujete zanositev. Zdravilo MabThera namreč prehaja skozi posteljico (placento) in lahko škoduje otroku. Če bi lahko zanosili, morate vi in vaš partner med uporabo zdravila MabThera uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Z učinkovito kontracepcijsko zaščito morate nadaljevati še 12 mesecev po zadnjem odmerku zdravila MabThera.

Zdravilo MabThera v zelo majhnih količinah prehaja v materino mleko. Ker dolgoročni učinki na dojene otroke niso znani, iz previdnostnih razlogov dojenje med zdravljenjem z zdravilom MabThera in še 6 mesecev po njem ni priporočljivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znano, ali zdravilo MabThera vpliva na vašo sposobnost za upravljanje vozil ali strojev.

Zdravilo MabThera vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 13,4-ml vialo, kar pomeni, da je v bistvu »brez natrija«.

3. Kako se daje zdravilo MabThera

Kako se zdravilo daje

Zdravilo MabThera vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, ki ima izkušnje z uporabo takšnih zdravil. Med dajanjem tega zdravila vas bodo skrbno nadzorovali. To je potrebno, ker se vam lahko pojavijo neželeni učinki.

Na začetku zdravljenja boste zdravilo MabThera vedno dobili v intravenski infuziji.

Pozneje boste zdravilo MabThera dobivali s podkožno injekcijo približno 7 minut. Na stekleni viali je nalepka s podatki o zdravilu, ki jo bo zdravnik ali medicinska sestra pred injiciranjem zdravila nalepila na brizgo.

Vaš zdravnik bo presodil, kdaj začeti z injekcijami zdravila MabThera.

Kadar se to zdravilo injicira pod kožo, ga je treba injicirati v predel trebuha, ne v druge predele telesa. Prav tako se ga ne sme injicirati v predele trebuha, kjer je koža pordela, podpluta, občutljiva, trda ali ima znamenja ali brazgotine.

Zdravila, ki jih boste dobili pred vsakim dajanjem zdravila MabThera

Preden boste dobili zdravilo MabThera, boste dobili druga zdravila (to imenujemo premedikacija) za preprečitev ali zmanjšanje možnih neželenih učinkov.

Koliko zdravila boste dobili in kako pogosto

Ko se boste zdravili z zdravilom MabThera v kombinaciji s kemoterapijo, boste dobili infuzijo zdravila MabThera 0. dan 1. cikla in nato podkožne injekcije 1. dan vsakega naslednjega cikla. Skupno zdravljenje obsega 6 ciklov. Dolžina vsakega cikla je 28 dni. Kemoterapijo boste dobili po infuziji zdravila MabThera.

Zdravnik se bo odločil, ali boste sočasno prejeli tudi podporno zdravljenje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih, a nekateri so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Redko so bili nekateri od teh neželenih učinkov smrtni.

Reakcije na mestu, kjer je bilo dano zdravilo

Številnim bolnikom se pojavijo nekateri lokalni neželeni učinki na mestu, kjer je bilo injicirano zdravilo MabThera. Med njimi so bolečina, oteklost, podplutba, krvavitev, pordelost kože, srbenje in izpuščaj.

Zdravnik se lahko odloči za prenehanje zdravljenja z zdravilom MabThera, če so te reakcije resne.

Okužbe

Svojemu zdravniku nemudoma povejte, če se vam pojavijo znaki okužbe, na primer:

- zvišana telesna temperatura, kašelj, vneto grlo, pekoča bolečina pri uriniranju, občutek šibkosti ali splošno slabo počutje;
- poslabšanje spomina, motnje mišljenja, težave s hojo ali izguba vida – lahko so posledica zelo redke, resne okužbe možganov, ki je bila smrtna (imenujemo jo progresivna multifokalna levkoencefalopatija ali PML);
- zvišana telesna temperatura, glavobol in tog vrat, nekoordiniranost (ataksija), osebna sprememba, halucinacije, motnja zavesti, konvulzije ali koma – lahko so posledica resne okužbe možganov (enterovirusnega meningoencefalitisa), ki je lahko smrtna.

Med zdravljenjem z zdravilom MabThera ste lahko bolj nagnjeni k okužbam. Te okužbe so pogosto prehladi, opisani pa so bili tudi primeri pljučnice in okužb sečil. Naštete so spodaj pod naslovom Drugi neželeni učinki.

Drugi neželeni učinki so:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bakterijske ali virusne okužbe, bronhitis
- majhno število belih krvnih celic (z zvišano telesno temperaturo ali brez nje) ali krvnih celic, ki jih imenujemo trombociti (krvne ploščice)
- siljenje na bruhanje
- plešasti predeli na lasišču, mrzlica, glavobol
- zmanjšana imunost – zaradi manjše koncentracije protiteles, imenovanih imunoglobulin (IgG), v krvi; ta protitelesa pomagajo pri zaščiti proti okužbam

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužba krvi (sepsa), pljučnica, pasovec, prehlad, okužbe sapnic (bronhov), glivične okužbe, okužbe neznanega vzroka, vnetje obnosnih votlin, hepatitis B
- majhno število rdečih krvnih celic (anemija), majhno število vseh krvnih celic
- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- velika koncentracija krvnega sladkorja, hujšanje, oteklost obraza in telesa, visoka raven encima LDH v krvi, majhna koncentracija kalcija v krvi
- neobičajni občutki na koži – na primer omrtvičenost, mravljinčenje, zbadanje, pekoč občutek, občutek gomazenja na koži, slabše zaznavanje dotika
- nemir, bolnik težko zaspi
- močna zardelost obraza in drugih predelov kože zaradi razširjenja žil
- omotica ali občutek tesnobe
- močnejše solzenje, težave s solznimi izvodili, vnetje očesa (konjunktivitis)
- zvonjenje v ušesih, bolečine v ušesu
- težave s srcem – na primer srčni infarkt, neredno ali hitro bitje srca
- visok ali nizek krvni tlak (nizek krvni tlak zlasti po hitrem vstajanju)
- skrčenje mišic v dihalih, ki povzroči piskajoče dihanje (bronhospazem), vnetje, draženje pljuč, žrela ali obnosnih votlin, kratka sapa, izcedek iz nosu
- bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, draženje ali razjede v žrelu in ustih, težave s požiranjem, zaprtost, težave z želodcem
- motnje hranjenja, nezadostno uživanje hrane, kar povzroči hujšanje
- koprivnica, močnejše znojenje, nočno znojenje
- težave z mišicami – na primer napete mišice, bolečine v sklepih ali mišicah, bolečine v hrbtu in vratu
- tumorske bolečine
- splošno nelagodje, neprijetno počutje ali utrujenost, tresenje, znaki gripe
- odpoved več organov

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- motnje strjevanja krvi, zmanjšano nastajanje rdečih krvnih celic in povečano propadanje rdečih krvnih celic (aplastična hemolitična anemija), oteklost ali povečanje bezgavk
- slabo razpoloženje in izguba zanimanja ali veselja za početje stvari, živčnost
- motnje okušanja – na primer spremenjen okus stvari
- težave s srcem – na primer upočasnen srčni utrip ali bolečina v prsih (angina pectoris)
- astma, telesne organe doseže premalo kisika
- oteklost trebuha

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- kratkotrajno povečanje količine nekaterih vrst protiteles v krvi (imenujemo jih imunoglobulini – IgM), snovi v krvi, ki nastajajo zaradi razgradnje odmirajočih rakavih celic
- okvara živcev v rokah in nogah, paraliza obraza
- srčno popuščanje
- simptomi vnetja žil, vključno s tistimi, ki vodijo v kožo
- odpoved dihanja
- okvara črevesne stene (predrtje)
- hude težave s kožo, ki povzročijo mehurje in so lahko smrtno nevarne
- ledvična odpoved
- hudo poslabšanje vida (znak poškodbe možganskih živcev)

Neznana pogostnost (kako pogosto se pojavijo naslednji neželeni učinki, ni znano):

- zmanjšanje števila belih krvnih celic, ki se ne pojavi takoj
- zmanjšanje števila trombocitov tik po infundiranju zdravila – to je mogoče odpraviti, a v redkih primerih je lahko smrtno
- poslabšanje sluha, poslabšanje drugih čutov
- okužba/vnetje možganov in možganskih ovojnic (enterovirusni meningoencefalitis)

Zdravilo MabThera lahko povzroči tudi spremembe izvidov laboratorijskih preiskav, ki jih opravi zdravnik.

Če zdravilo MabThera prejimate skupaj z drugimi zdravili, so nekateri neželeni učinki, ki se vam pojavijo, lahko posledica drugih zdravil.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila MabThera

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 do 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo MabThera 1600 mg raztopina za podkožno injiciranje

- Učinkovina je rituksimab. Ena viala vsebuje 1600 mg/13,4 ml rituksimaba. En mililiter vsebuje 120 mg rituksimaba.
- Druge sestavine zdravila so rekombinantna humana hialuronidaza (rHuPH20), histidin, histidin-klorid monohidrat, α,α -trehaloza-dihidrat, metionin, polisorbit 80 (E 433) in voda za injekcije. Glejte poglavje 2 "Zdravilo MabThera vsebuje natrij".

Izgled zdravila MabThera 1600 mg raztopina za podkožno injiciranje in vsebina pakiranja

Zdravilo MabThera je za uporabo pripravljena, bistra do opalescenčna, brezbarvna do rumenkasta tekočina, ki je na voljo kot raztopina za podkožno injiciranje v brezbarvni stekleni viali z zamaškom iz butilne gume, z aluminijsko prekrivno zaporo in plastično modro snemno ploščico.

Ena viala vsebuje 1600 mg/13,4 ml rituksimaba. Vsaka škatla vsebuje eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet

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

Proizvajalec

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Nemčija

Za vse informacije o tem zdravilu se obrnite na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.